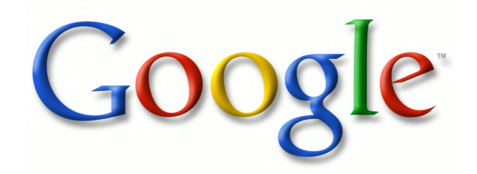





LANE
MEDICAL
LIBRARY
SEAL OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY
SEMPER VIRENS
1885
Gift

LEHRBUCH

DER

PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE

IN DREISSIG VORLESUNGEN.

Von

EMIL ABDERHALDEN, 1877– 1950

PRIVATDOZENT FÜR PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT BERLIN.

MIT 3 FIGUREN.

URBAN & SCHWARZENBERG

BERLIN — WIEN

N., FRIEDRICHSTRASSE 105[b] — I., MAXIMILIANSTRASSE 4

1906.

Vorwort.

Die folgenden Vorlesungen sollen keine erschöpfende Darstellung der gesamten Ergebnisse der physiologisch-chemischen Forschung geben. Es sind vielmehr nur diejenigen Befunde erwähnt, welche zu einer einheitlichen Darstellung geeignet waren. Alle jene Einzeltatsachen hingegen, die zwar für den Forscher auf diesem Gebiete von weittragender Bedeutung sein können, jedoch vorläufig sich in ihrem Werte und ihrer Stellung zu den übrigen Beobachtungen nicht abschätzen lassen, konnten keine Aufnahme finden. Die Vorlesungen sollen in erster Linie zu selbstständigem Denken und zu weiterer Forschung anregen und zugleich einen Überblick über das gesamte Gebiet der physiologischen Chemie in den weitesten Grenzen geben. Diesem Zwecke entsprechend ist eine ganz besondere Sorgfalt auf die Auswahl der Literatur gelegt worden. Es ist klar, daß dem gegebenen Raum entsprechend eine nur beschränkte Anzahl von Arbeiten angeführt werden konnte. Hier müssen die Zentralblätter mit ihren Literaturübersichten in die Lücke treten und vor allem auch die von *Asher & Spiro* herausgegebenen Ergebnisse der Physiologie. Methoden und Beschreibungen einzelner Verbindungen sind absichtlich durchgehends nicht aufgeführt worden. Es ist unmöglich, nach kurzen Notizen irgendwelche Untersuchungen vorzunehmen. Hier tritt ausschließlich die praktische Arbeit im Laboratorium in ihr Recht, die durch nichts zu ersetzen ist. Auch sei bezüglich der chemischen Untersuchungsmethoden auf das Handbuch von *H. Thierfelder* (Felix Hoppe-Seylers Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse, 7. Auflage, 1903) verwiesen.

Berlin, den 23. April 1906.

Emil Abderhalden.

Inhaltsverzeichnis.

Vorlesung I.

Einleitung.

Die physiologische Chemie bildet einen mächtigen Zweig des großen Forschungsgebietes der Physiologie. Sie hat einmal die Aufgabe, die chemische Zusammensetzung der Bausteine der einzelnen Gewebe des Organismus zu erforschen. Die Kenntnis des chemischen Aufbaus der einzelnen Organe gibt uns auf manche Fragen Antwort und führt zu manchen Fragestellungen. Es ist ganz klar, daß dem Organismus alle diejenigen Stoffe in seiner Nahrung zugeführt werden müssen, die als Baumaterialien seiner Gewebe zu dienen haben. Mit der Aufklärung der Zusammensetzung der einzelnen Organe ergeben sich für uns bei der Vergleichung ihrer Funktion manche interessante Ausblicke über die Bedeutung der einzelnen an ihrem Aufbau beteiligten Verbindungen. In engem Zusammenhang mit diesen Problemen steht die Erforschung des Stoffwechsels. Sie ist fast ganz ausschließlich die Domäne des physiologischen Chemikers geworden. Zunächst wünschen wir die dem Organismus zugeführte Nahrung möglichst genau zu kennen und vor allem auch deren Verwertung im Stoffwechsel. Einen Einblick in diese Prozesse erhalten wir, wenn wir die Ausscheidungen aus dem Organismus genau verfolgen. Der physiologische Chemiker ist längst über diese Ziele hinausgegangen. Seine vornehmste Aufgabe ist, zu verfolgen, was aus jeder einzelnen Gruppe von Nahrungsstoffen im Organismus wird, in welcher Weise sie den Geweben zugeführt werden, und wie die Zellen in ihrem Stoffwechsel die einzelnen Stoffe verwenden und abbauen. Wir begnügen uns längst nicht mehr mit der Gegenüberstellung der Einnahmen und Ausgaben des Organismus. Ein Endziel der physiologisch-chemischen Forschung ist dann erreicht, wenn es uns gelingt, alle Nahrungsstoffe von ihrer Einführung in den Darm an bis zu ihrer Ausscheidung während ihres ganzen Aufenthaltes in den Geweben in jeder einzelnen Phase zu verfolgen, so daß eine lückenlose Kette all die mannigfaltigen Umwandlungen und verwickelten Prozesse klar vor Augen führt. Wir sind noch weit entfernt von der Lösung dieses Problems. Wohl haben uns die letzten Jahre manchen Schritt in der Erkenntnis des Stoffwechsels

weiter gebracht, wohl hat die reine Chemie da und dort manchem interessanten biologischen Befunde eine sichere Grundlage gegeben, noch immer muß jedoch die Forschung des physiologischen Chemikers vor der Einzelzelle Halt machen. Hier ist uns einstweilen eine Grenze gezogen. Daß sie nicht unübersteigbar ist, das beweisen manche Forschungen der neueren Zeit.

Die physiologische Chemie verfolgt noch andere Ziele. Wir wollen nicht nur wissen, in welcher Weise jeder einzelne Stoff den Körper durchläuft, wie er abgebaut wird, wir möchten auch seine Beziehungen zu den anderen dem Körper zugeführten Verbindungen kennen. Es gilt dies vornehmlich für unsere organischen Nahrungsstoffe. Wir wollen wissen, ob sie sich gegenseitig vertreten und ergänzen können, und ob hier die Möglichkeit vorliegt, daß aus einem Vertreter der einen Gruppe von Nahrungsstoffen ein solcher einer anderen hervorgehen kann.

Die physiologische Chemie stellt über diese Grenze hinaus noch mannigfaltige weitere Aufgaben, die erst zum allergeringsten Teil in Angriff genommen worden sind. So wenig wir uns mit der Erforschung des anatomischen Aufbaus eines bestimmten Organismus begnügen, sondern für jedes Organ seine onto- und phylogenetische Entwicklung klarzulegen suchen, so wenig dürfen wir uns damit begnügen, all die Prozesse, die sich auf chemische Umsetzungen zurückführen lassen, nur bei einem Einzelindividuum und bei einer einzelnen Art zu verfolgen. Die vergleichende physiologisch-chemische Forschung ist berufen, uns manchen wichtigen Prozeß, der uns jetzt noch rätselhaft erscheint, voll und ganz aufzuklären. Andrerseits werden vergleichende chemische Untersuchungen der Körperbeschaffenheit und des Stoffwechsels von verschiedenartigen Tierklassen angehörenden Individuen der rein morphologischen Forschung eine ganz neue Grundlage geben. Der allmählichen Entwicklung im gesamten Tierreich geht von Stufe zu Stufe parallel auch eine immer feinere und immer mehr spezialisierte Funktion der einzelnen Organe. In manchen Fällen, in denen das histologische Bild eines Organs Zweifel über seine Zugehörigkeit aufkommen läßt, vermag die Prüfung seiner Funktion eine klare Entscheidung zu geben.

Mehr und mehr greift die Forschung der physiologisch-chemischen Prozesse im tierischen Organismus über ihr engeres Gebiet hinaus. Längst hat man eingesehen, daß eine scharfe Grenze zwischen Tier- und Pflanzenwelt nicht existiert. Mehr und mehr wurde erkannt, daß die einst zwischen beiden Reichen gezogene Kluft eine nur künstliche war. Jetzt wissen wir, daß im Pflanzen- und Tierorganismus sich zahlreiche Prozesse vollziehen, die ihnen gemeinsam sind. Je mehr diese Einheit zum Ausdruck kam, um so schärfer haben sich die Unterschiede im Stoffwechsel der Angehörigen beider Reiche hervorheben lassen. Überall existieren Übergänge. Nirgends begegnen wir plötzlichen Abänderungen. Es unterliegt heute keinem Zweifel mehr, daß ein volles Verständnis der Vorgänge im tierischen Organismus nur unter Berücksichtigung der im Pflanzenorganismus sich vollziehenden möglich ist. Wir wollen doch in jedem Einzelfalle wissen, aus welcher

Quelle der einzelne Nahrungsstoff entstanden ist, wie er sich gebildet hat, und in welchem Umfang die tierische Zelle imstande ist, ihn selbst aufzubauen. Hier in diesen Problemen begegnen wir den tiefgreifenden Unterschieden im Chemismus der Pflanzen- und Tierzelle.

Einst waren Physiologie und physiologische Chemie das Forschungsgebiet eines Einzelnen. Letztere hat sich mit dem gewaltigen Emporblühen der exakten Wissenschaften der Chemie und Physik in rascher Reihenfolge zu einem so gewaltigen Wissenszweige entwickelt, daß es ganz unmöglich ist, daß das gesamte Gebiet der Physiologie in allen seinen Einzelheiten heutzutage von einem einzelnen Forscher beherrscht werden kann. Mehr und mehr hat sich eine scharfe Grenze zwischen der reinen Physiologie und der physiologischen Chemie entwickelt. Es ist ganz klar, daß durch eine solche künstliche Trennung zweier so eng verbundener Gebiete beide leiden mußten, und es ist daher zu begrüßen, daß in neuerer Zeit mehr und mehr erkannt wird, daß eine gedeihliche Entwicklung des Gesamtgebietes der Physiologie nur möglich ist, wenn ein inniger Austausch zwischen beiden stattfindet. Die chemischen Umsetzungen in den Geweben verlaufen nicht neben den „physiologischen Vorgängen", sondern mit ihnen. Wir können in keinem Einzelfalle eine scharfe Scheidung in diesem Sinne durchführen, und bei denjenigen Organen, in denen Beziehungen zwischen den Funktionen und dem Stoffwechsel noch fast gar nicht bekannt sind, liegt es vor allem an der fehlenden Erkenntnis des letzteren. Wir erinnern nach dieser Richtung an das gesamte Nervensystem.

Endlich müssen wir noch erwähnen, daß der physiologischen Chemie sich mehr und mehr Gebiete angliedern, welche noch vor wenigen Jahren in fast gar keiner Beziehung zu ihr gestanden hatten. Wir meinen hier das große Gebiet der Infektionskrankheiten und den bei diesen vor sich gehenden Veränderungen im Zellstoffwechsel. Die scheinbar große Kluft, die zwischen den Abwehrmaßregeln des Organismus gegen die von den eingeführten Mikroorganismen erzeugten Stoffe und den unter normalen Verhältnissen von der Zelle unter mannigfachen Umständen abgegebenen Produkten scheinbar besteht, ist durch mancherlei Analogien und zahlreiche Übergänge längst überbrückt. Auch die Pathologie im weiteren Sinne sucht mehr und mehr Anschluß an das Gebiet der physiologischen Chemie. Mancher pathologische Prozeß liefert uns ein erwünschtes physiologisches Experiment, und umgekehrt vermag eine Vergleichung der physiologischen mit den pathologischen Vorgängen uns manchen Einblick in letztere zu geben. Mehr und mehr wird es auch klar, daß die pathologische Abänderung im Gewebe und den Zellen nicht ausschließlich vom morphologischen Standpunkte aus beurteilt werden darf. Wir können uns wohl vorstellen, daß eine länger dauernde Störung im Stoffwechsel der Zellen auch in ihrer äußeren Erscheinung zum Ausdruck kommt. Andrerseits ist es wohl denkbar, daß ein bestimmter funktioneller Ausfall besteht, ohne daß der pathologische Anatom mit seinen Hilfsmitteln imstande ist, ihn zu lokalisieren. In keinem Falle braucht der Umfang der nachweisbaren Abartung einer

Zelle ein Maß für die vorliegende Funktionsstörung zu sein. Eine morphologisch abnorme Veränderung kann eine nur geringe Abänderung des Zellstoffwechsels zur Folge haben. Wir sind einstweilen noch weit davon entfernt, in die physiologischen Vorgänge im Stoffwechsel der Einzelzelle einen Einblick zu gewinnen, um so weniger dürfen wir erwarten, schon jetzt ein klares Bild der pathologischen Störungen zu erhalten. Es eröffnet sich uns hier ein ungemein verlockendes Gebiet der weiteren Forschung, deren Grundlage uns die physiologische Chemie abgeben muß. Wir sehen aus diesem Überblick, daß die Aufgaben der physiologischen Chemie außerordentlich mannigfaltige sind.

Um die Resultate, die ein Forschungsgebiet hervorgebracht hat, richtig beurteilen zu können, müssen wir in erster Linie abwägen, inwieweit die verwendeten Methoden diesen eine sichere Grundlage geben. Der physiologische Chemiker bedient sich im wesentlichen der Methoden der Chemiker. Deren Erfahrung bildet die Grundlage seiner Forschung. Wir werden gleich sehen, daß trotz der in vielen Fällen ganz gleichen Methoden ein ganz beträchtlicher Unterschied zwischen beiden Forschungsgebieten besteht. Die Chemie zählen wir bekanntlich zu den exakten Wissenschaften. Es soll mit dieser Bezeichnung vor allem zum Ausdruck kommen, daß der Chemiker bei seinen Forschungen durch die direkte Beweisführung von Fall zu Fall in völlig objektiver Weise zu seinen Ergebnissen gelangt. Hat er einen ihm unbekannten Körper aufgefunden, so vermag er durch mancherlei Prozesse ihn so zu reinigen, daß er nach dem Aussehen seiner Kristalle, dem Ausfall der Analyse, nach seinem Schmelzpunkte, seinem Molekulargewichte etc. und durch das Studium seiner Derivate ihn als einheitlich anzusprechen berechtigt ist. Er kann ihn schließlich abbauen, sei es durch Hydrolyse, durch Oxydation oder durch Reduktion und ihn, sei es in Bruchstücke bekannter Konstitution, sei es in schon bekannte Verbindungen überführen und so seinen Aufbau schließlich bis in alle Einzelheiten beweisen. Aber selbst mit all diesen Ergebnissen beruhigt sich der Chemiker nicht. Er hält den Beweis, daß eine bestimmte Verbindung vorliegt, erst dann als erbracht, wenn es ihm gelingt, sie durch Synthese aufzubauen. Allerdings spielen im Gebiete des Chemikers die metaphysischen Spekulationen auch eine große Rolle. Sie treten jedoch im allgemeinen erst bei der Verwertung der Resultate in ihr Recht. Auch haben sie sich zum Teil längst durch ihre große Fruchtbarkeit als berechtigt ausgewiesen. Nie wird der Chemiker übersehen, wo die Tatsache aufhört und wo die Hypothese beginnt.

Sehen wir nun zu, in welcher Weise der physiologische Chemiker seine Beweise führt. Man könnte versucht sein, zu glauben, daß ein Einblick in die chemischen Vorgänge im Organismus am ehesten zu erwarten wäre, wenn wir zum Studium die einfachst organisierten Wesen wählen, und zwar eine Einzelzelle, ein einzelliges Individuum. Eine einfache Überlegung zeigt, daß der morphologischen Einheit der Zelle ein ungemein komplizierter Zellmechanismus entspricht. Jede Einzelzelle nimmt Nahrungsstoffe auf und zerlegt und assimiliert sie und baut sie schließlich ab, um endlich die Stoffwechsel-

endprodukte abzuscheiden. All diese mannigfaltigen Prozesse vollziehen sich in einer einzigen winzigen Zelle! Von diesem Gesichtspunkte aus muß jede morphologische Differenzierung in gewissem Sinne als eine Vereinfachung der funktionellen Vorgänge erscheinen. Je lokalisierter die einzelnen Funktionen sind, und je mehr sie speziellen Organen zugewiesen werden, um so mehr wächst die Möglichkeit, sie isoliert zu studieren und aufzuklären. In diesem Sinne sind die komplizierten Wesen, die Wirbeltiere, für unsere Forschung einstweilen die geeignetsten.

Um den Wert der Resultate der physiologisch-chemischen Forschung darzutun, seien einige Beispiele hier kurz erwähnt. Wir sehen hier ganz ab von dem Teil der Forschung, welcher sich mit der Erkenntnis der einzelnen Bestandteile unserer Nahrungsstoffe und der unsere Gewebe aufbauenden Stoffe beschäftigt hat. Daß hier der physiologische Chemiker genau denselben Maßstab an seine Methoden zu legen hat, wie der Chemiker, ist ganz klar. Auch er wird in ganz gleicher Weise vorgehen, wie wir es eben für die chemische Forschung geschildert haben und den Beweis für den Aufbau einer bestimmten Verbindung zu einem exakten gestalten. Die physiologische Chemie hat in dieser Richtung beständig mächtige Impulse von der reinen Chemie erhalten, ja es ist dieses Forschungsgebiet fast ausschließlich den Chemikern von Fach zugefallen.

Wir wollen hier als Beispiel eine einfache, stets wiederkehrende Fragestellung wählen, nämlich, was aus einer in den tierischen Organismus eingeführten, bekannten Verbindung wird, in welcher Weise ihr Abbau erfolgt, und in welcher Form sie schließlich zur Ausscheidung gelangt. Wir wollen unserer Darstellung eine sehr wichtige und folgenreiche Beobachtung zugrunde legen, die wir *Wöhler* verdanken. Diesen Forscher interessierte es, was aus der in den Darm eingeführten Benzoësäure wird. Er konnte sie im Harn nicht auffinden und ebensowenig Produkte, die er unter Umständen als deren Abkömmlinge hätte bezeichnen können. Dagegen fand er, daß im Harn eine Säure in vermehrter Menge auftrat, die in Beziehung zur Benzoësäure steht, nämlich die Hippursäure. Diese setzt sich, wie wir später ausführlich besprechen werden, aus zwei Komponenten zusammen, nämlich der Benzoësäure und einem Spaltprodukt der Eiweißkörper, dem Glykokoll. Sie läßt sich in diese beiden Verbindungen durch Kochen mit starken Mineralsäuren oder Alkalien spalten. Es findet hierbei Wasseraufnahme statt. *Wöhler* hatte mit dem Nachweis, daß in den tierischen Organismus eingeführte Benzoësäure zur Bildung von Hippursäure führt, zum erstenmal in klarer Weise bewiesen, daß auch in diesem Synthesen stattfinden. Damit war der Bann gebrochen, der jahrelang jede weitere Entwicklung der physiologischen Chemie hintangehalten hatte. Bis zu diesem Zeitpunkte war als feststehende Tatsache angenommen worden, daß nur die Pflanzenzelle synthetische Arbeit verrichten kann, während der tierischen nur analytische zuerkannt wurde. In ungeahnter Fülle schlossen sich dieser ersten Beobachtung von *Wöhler* andere an, so daß wir jetzt auch der tierischen Zelle komplizierte Synthesen ohne weiteres zuzuschreiben berechtigt sind.

Zelle ein Maß für die vorliegende Funktionsstörung zu sein. Eine morphologisch abnorme Veränderung kann eine nur geringe Abänderung des Zellstoffwechsels zur Folge haben. Wir sind einstweilen noch weit davon entfernt, in die physiologischen Vorgänge im Stoffwechsel der Einzelzelle einen Einblick zu gewinnen, um so weniger dürfen wir erwarten, schon jetzt ein klares Bild der pathologischen Störungen zu erhalten. Es eröffnet sich uns hier ein ungemein verlockendes Gebiet der weiteren Forschung, deren Grundlage uns die physiologische Chemie abgeben muß. Wir sehen aus diesem Überblick, daß die Aufgaben der physiologischen Chemie außerordentlich mannigfaltige sind.

Um die Resultate, die ein Forschungsgebiet hervorgebracht hat, richtig beurteilen zu können, müssen wir in erster Linie abwägen, inwieweit die verwendeten Methoden diesen eine sichere Grundlage geben. Der physiologische Chemiker bedient sich im wesentlichen der Methoden der Chemiker. Deren Erfahrung bildet die Grundlage seiner Forschung. Wir werden gleich sehen, daß trotz der in vielen Fällen ganz gleichen Methoden ein ganz beträchtlicher Unterschied zwischen beiden Forschungsgebieten besteht. Die Chemie zählen wir bekanntlich zu den exakten Wissenschaften. Es soll mit dieser Bezeichnung vor allem zum Ausdruck kommen, daß der Chemiker bei seinen Forschungen durch die direkte Beweisführung von Fall zu Fall in völlig objektiver Weise zu seinen Ergebnissen gelangt. Hat er einen ihm unbekannten Körper aufgefunden, so vermag er durch mancherlei Prozesse ihn so zu reinigen, daß er nach dem Aussehen seiner Kristalle, dem Ausfall der Analyse, nach seinem Schmelzpunkte, seinem Molekulargewichte etc. und durch das Studium seiner Derivate ihn als einheitlich anzusprechen berechtigt ist. Er kann ihn schließlich abbauen, sei es durch Hydrolyse, durch Oxydation oder durch Reduktion und ihn, sei es in Bruchstücke bekannter Konstitution, sei es in schon bekannte Verbindungen überführen und so seinen Aufbau schließlich bis in alle Einzelheiten beweisen. Aber selbst mit all diesen Ergebnissen beruhigt sich der Chemiker nicht. Er hält den Beweis, daß eine bestimmte Verbindung vorliegt, erst dann als erbracht, wenn es ihm gelingt, sie durch Synthese aufzubauen. Allerdings spielen im Gebiete des Chemikers die metaphysischen Spekulationen auch eine große Rolle. Sie treten jedoch im allgemeinen erst bei der Verwertung der Resultate in ihr Recht. Auch haben sie sich zum Teil längst durch ihre große Fruchtbarkeit als berechtigt ausgewiesen. Nie wird der Chemiker übersehen, wo die Tatsache aufhört und wo die Hypothese beginnt.

Sehen wir nun zu, in welcher Weise der physiologische Chemiker seine Beweise führt. Man könnte versucht sein, zu glauben, daß ein Einblick in die chemischen Vorgänge im Organismus am ehesten zu erwarten wäre, wenn wir zum Studium die einfachst organisierten Wesen wählen, und zwar eine Einzelzelle, ein einzelliges Individuum. Eine einfache Überlegung zeigt, daß der morphologischen Einheit der Zelle ein ungemein komplizierter Zellmechanismus entspricht. Jede Einzelzelle nimmt Nahrungsstoffe auf und zerlegt und assimiliert sie und baut sie schließlich ab, um endlich die Stoffwechsel-

endprodukte abzuscheiden. All diese mannigfaltigen Prozesse vollziehen sich in einer einzigen winzigen Zelle! Von diesem Gesichtspunkte aus muß jede morphologische Differenzierung in gewissem Sinne als eine Vereinfachung der funktionellen Vorgänge erscheinen. Je lokalisierter die einzelnen Funktionen sind, und je mehr sie speziellen Organen zugewiesen werden, um so mehr wächst die Möglichkeit, sie isoliert zu studieren und aufzuklären. In diesem Sinne sind die komplizierten Wesen, die Wirbeltiere, für unsere Forschung einstweilen die geeignetsten.

Um den Wert der Resultate der physiologisch-chemischen Forschung darzutun, seien einige Beispiele hier kurz erwähnt. Wir sehen hier ganz ab von dem Teil der Forschung, welcher sich mit der Erkenntnis der einzelnen Bestandteile unserer Nahrungsstoffe und der unsere Gewebe aufbauenden Stoffe beschäftigt hat. Daß hier der physiologische Chemiker genau denselben Maßstab an seine Methoden zu legen hat, wie der Chemiker, ist ganz klar. Auch er wird in ganz gleicher Weise vorgehen, wie wir es eben für die chemische Forschung geschildert haben und den Beweis für den Aufbau einer bestimmten Verbindung zu einem exakten gestalten. Die physiologische Chemie hat in dieser Richtung beständig mächtige Impulse von der reinen Chemie erhalten, ja es ist dieses Forschungsgebiet fast ausschließlich den Chemikern von Fach zugefallen.

Wir wollen hier als Beispiel eine einfache, stets wiederkehrende Fragestellung wählen, nämlich, was aus einer in den tierischen Organismus eingeführten, bekannten Verbindung wird, in welcher Weise ihr Abbau erfolgt, und in welcher Form sie schließlich zur Ausscheidung gelangt. Wir wollen unserer Darstellung eine sehr wichtige und folgenreiche Beobachtung zugrunde legen, die wir *Wöhler* verdanken. Diesen Forscher interessierte es, was aus der in den Darm eingeführten Benzoësäure wird. Er konnte sie im Harn nicht auffinden und ebensowenig Produkte, die er unter Umständen als deren Abkömmlinge hätte bezeichnen können. Dagegen fand er, daß im Harn eine Säure in vermehrter Menge auftrat, die in Beziehung zur Benzoësäure steht, nämlich die Hippursäure. Diese setzt sich, wie wir später ausführlich besprechen werden, aus zwei Komponenten zusammen, nämlich der Benzoësäure und einem Spaltprodukt der Eiweißkörper, dem Glykokoll. Sie läßt sich in diese beiden Verbindungen durch Kochen mit starken Mineralsäuren oder Alkalien spalten. Es findet hierbei Wasseraufnahme statt. *Wöhler* hatte mit dem Nachweis, daß in den tierischen Organismus eingeführte Benzoësäure zur Bildung von Hippursäure führt, zum erstenmal in klarer Weise bewiesen, daß auch in diesem Synthesen stattfinden. Damit war der Bann gebrochen, der jahrelang jede weitere Entwicklung der physiologischen Chemie hintangehalten hatte. Bis zu diesem Zeitpunkte war als feststehende Tatsache angenommen worden, daß nur die Pflanzenzelle synthetische Arbeit verrichten kann, während der tierischen nur analytische zuerkannt wurde. In ungeahnter Fülle schlossen sich dieser ersten Beobachtung von *Wöhler* andere an, so daß wir jetzt auch der tierischen Zelle komplizierte Synthesen ohne weiteres zuzuschreiben berechtigt sind.

Unterziehen wir die Beweisführung *Wöhlers* einer eingehenden Kritik, dann müssen wir in erster Linie hervorheben, daß sie eine indirekte ist. Damit haben wir den wundesten Punkt in der ganzen physiologisch-chemischen Forschung berührt. Ein sehr großer Teil ihrer Grundlagen beruht auf indirekten Schlüssen. Ihre Unzulänglichkeit wird sofort klar, wenn wir statt des gewählten sehr durchsichtigen Beispieles kompliziertere wählen, wie z. B. die jetzt im Vordergrund des Interesses stehende Frage nach der Bildung von Zucker aus anderer Quelle als aus Kohlehydraten. Nehmen wir an, daß wir den Kohlehydratstoffwechsel eines Hundes durch Exstirpation der Pankreasdrüse derartig gestört haben, daß er beständig Zucker im Urin ausscheidet, so müßte man a priori annehmen, daß an einem so veränderten Organismus mit der größten Leichtigkeit zu entscheiden wäre, ob z. B. auch Eiweiß oder Fett eine Zuckerausscheidung im Urin bedingen. Tatsächlich dauert sie fort, auch wenn die Kohlehydrate aus der Nahrung vollkommen eliminiert werden. Man darf also als bewiesen annehmen, daß auch Eiweiß und Fett als Quelle des Zuckers in Betracht kommen. Dieser Schluß kann gezogen werden, er braucht jedoch nicht richtig zu sein. Ein und dasselbe Versuchsresultat kann zu verschiedenen Deutungen führen, je nach dem Standpunkt, den der Einzelforscher einnimmt. Die fortdauernde Zuckerausscheidung kann auch anders erklärt werden. Der tierische Organismus besitzt beständig Reserven. Ihr Umfang ist erst in neuester Zeit voll erkannt worden. Aus ihnen und zwar im speziellen aus Kohlehydratvorräten kann der Zucker abstammen. Es darf erst dann der Schluß gezogen werden, daß die tierische Zelle Zucker aus einer anderen Quelle als aus Kohlehydraten bilden kann, wenn erwiesen ist, daß dem Organismus diese nicht mehr zur Verfügung stehen. Erst mit dieser Beweisführung wird die gesamte Schlußfolgerung auf eine sichere Basis gestellt. Unentschieden bleibt, wenn glücklich die Kohlehydrate selbst als Zuckerbildner ausgeschlossen sind, ob man die Fette oder Eiweißstoffe als solche zu bezeichnen hat. Nun ist sehr oft beobachtet worden, daß bei der Eiweißfütterung im Harn eines pankreaslosen Hundes der Zucker ziemlich parallel mit der Stickstoffausscheidung anstieg. Diese wiederholt festgestellten Beziehungen zwischen dem Eiweißabbau und der Zuckerbildung sind als ein direkter Beweis für die Entstehung von Zucker aus Eiweiß hingestellt worden, und in der Tat könnte man versucht sein, anzunehmen, daß hier wirklich eine direkte Beweisführung vorliegt. *E. Pflüger*, dem wir eine eingehende und scharfe Kritik aller in dieses Gebiet fallenden Arbeiten verdanken, ist anderer Ansicht. Nehmen wir an, daß ein solches gleichsinniges Steigen der Stickstoff- und Zuckerausfuhr wirklich stattfindet, dann sind wir noch lange nicht berechtigt, die Zuckervermehrung direkt auf den stattgehabten Eiweißzerfall zurückzuführen. Die Zellen des pankreaslosen Hundes und die des Zuckerkranken, des Diabetikers, haben die Fähigkeit, Zucker zu verbrennen, durchaus nicht vollkommen eingebüßt, stets wird ein mehr oder weniger großer Teil des gebildeten Zuckers auch verbrannt. Wird nun dem Organismus Eiweiß zugeführt, so wird er dieses

verbrennen, d. h. mit anderen Worten, es wird in seinen Geweben eine bestimmte Anzahl von Kalorien frei, die er zu seinen Funktionen verwenden kann. Durch diese aus dem Eiweiß stammenden Kalorien spart der Organismus die entsprechende Menge, die er vorher ohne die Eiweißzufuhr aus den stickstoffreien Materialien bezogen hatte. Somit darf man annehmen, daß seine Zellen, die ohnehin den Zucker offenbar nur mühsam zerlegen, nun diesen gewissermaßen sparen. Es zirkuliert nun noch mehr unverbrannter Zucker in seinen Geweben und seinem Blute, und da die Nieren, wie wir später sehen werden, in äußerst feiner Weise auf jede Erhöhung des Zuckergehaltes des Blutes über die Norm mit dessen Entfernung aus ihm reagieren, wird nun auch die Zuckerausscheidung ansteigen müssen. Nach dieser Auslegung ist die Wirkung des Eiweiß keine direkte, sondern eine indirekte. Selbstverständlich braucht auch diese Deutung nicht die richtige zu sein. Wir führen diese Versuche und deren Erklärungen nur deshalb in aller Kürze hier schon an, um an einem etwas komplizierteren Beispiel zu zeigen, wie mannigfaltig die Schlußfolgerungen bei einer scheinbar ganz einfachen Fragestellung sein können. Es wäre uns ein leichtes, die Zahl der Beispiele nach dieser Richtung hin zu vermehren. Wir werden später wiederholt auf diese indirekten Schlüsse zurückkommen und immer und immer wieder betonen, daß es von grundlegender Bedeutung für die ganze Weiterentwicklung der physiologisch-chemischen Forschung ist, daß mit voller Schärfe und mit vollem Bewußtsein stets erkannt wird, bis zu welcher Grenze wir berechtigt sind, von Tatsachen zu sprechen, und an welcher Stelle die indirekten Schlüsse und damit der noch nicht abgeschlossene Teil unseres Forschungsgebietes beginnt. Ist eine solche Lücke entdeckt, dann ist es unsere Pflicht, nicht eher zu ruhen, bis auch hier die ganze Schlußfolgerung in eine direkte verwandelt werden kann.

Bevor wir auf eine Besprechung der Mittel und Wege, dieses Ziel zu erreichen, eingehen, wollen wir uns wieder zu der Hippursäuresynthese im tierischen Organismus zurückwenden. Sie ist auch indirekt erschlossen, und ihre Annahme ist ein Wahrscheinlichkeitsbeweis. Wir finden nach der Einführung von Benzoësäure in den Säugetierorganismus eine ihr an Menge etwa entsprechende Vermehrung der Hippursäure im Harn. Nun besteht diese ja aus Benzoësäure und Glykokoll. Allerdings kann aus diesen Komponenten der Chemiker die Hippursäure nur bilden unter Bedingungen, die in unseren Geweben sicherlich nie vorhanden sind. Er verwendet hohe Temperatur, hohen Druck und meidet die Anwesenheit von Wasser. Nun haben wir uns längst mit der Tatsache abgefunden, daß die Zellen die Fähigkeit besitzen, chemische Prozesse auszuführen, die unter ganz anderen Bedingungen zustande kommen als im Reagenzglas. Wir sind zufrieden, wenn ein beobachteter chemischer Vorgang rein äußerlich mit den allgemeinen Erfahrungen nicht im Widerspruch steht. Wir legen geradezu zur Erklärung von chemischen Umsetzungen im tierischen Organismus die von Chemikern erhaltenen Befunde zugrunde und suchen von

diesen aus weiter bauend all die großen Lücken zu überbrücken, die uns bei unserer mangelhaften Kenntnis des Zellstoffwechsels überall entgegentreten. Auch hier müssen wir uns stets dessen bewußt sein, daß wir nur von Möglichkeiten sprechen und in keinem Falle den Anschein erwecken dürfen, als stünden wir einer experimentellen Tatsache gegenüber. Analogien sind gewiß in vielen Fällen sehr wertvoll, sie bilden oft das Gerippe, auf dem weitergebaut werden kann.

Wir empfangen mit jedem Fortschritt der reinen Chemie, der Stoffe betrifft, die physiologisches Interesse haben, neue Impulse und neue Gesichtspunkte. Unsere Aufgabe ist es, in jedem Einzelfalle sie zu verwerten und streng objektiv ihre Übertragbarkeit auf die Vorgänge in den Geweben zu prüfen. Gar zu oft tritt hier die Hypothese uns in Gestalt von Tatsachen entgegen. Wir brauchen nicht zu betonen, wie außerordentlich hemmend die unmittelbare Verquickung dieser beiden so unendlich verschiedenwertigen Elemente für einen gesunden Fortschritt der Erkenntnis der chemischen Prozesse im tierischen Organismus ist. Aus all diesen Gründen dürfen wir aus *Wöhlers* Versuch nur schließen, daß die dem Organismus zugeführte Benzoësäure eine Vermehrung der Hippursäureausscheidung hervorruft. Wir müssen es noch offen lassen, ob die eingeführte Benzoësäure in direkter Beziehung zur Hippursäureausscheidung steht oder nur in der Art, daß sie indirekt deren Bildung veranlaßt. Wir geben zu, daß in diesem Fall die letztere Annahme als gezwungen erscheint, trotzdem müssen wir diese Einschränkung machen, wollen wir nicht über den Rahmen der Tatsachen hinaus unsere Schlüsse ziehen.

Wir müssen nun eines wichtigen Hilfsmittels gedenken, das dem Chemiker bei den auch an ihn häufig genug herantretenden, zum Teil indirekten Versuchen sehr geläufig ist. Es ist dies der Kontrollversuch. Es ist ganz klar, daß es gänzlich verkehrt wäre, einem Tiere Benzoësäure einzugeben, und einfach die Hippursäureausscheidung zu bestimmen. Wir wollen wissen, wieviel dieser Säure das betreffende Tier normalerweise ausscheidet. Soll der Versuch zu einem vollwertigen gemacht werden, dann muß an einem und demselben Tiere bei ganz gleichbleibendem Futter der Gehalt des Urins an Hippursäure genau bestimmt werden, und zwar durch mehrere Tage hindurch. Nun wird die Benzoësäure zu der in quantitativer und qualitativer Beziehung ganz genau gleichbleibenden Nahrung hinzugefügt und wieder die Hippursäureausscheidung bestimmt. Läßt man nun ohne Benzoësäure eine Nachperiode bei gleichbleibendem Futter folgen, so wird durch den ganzen Versuch, wenn das Resultat stets einsinnig ist, in der Tat bewiesen, daß die Benzoësäure in gewissen Beziehungen zur Hippursäurebildung steht.

Die Unsicherheit in der Deutung von Tierversuchen wird noch dadurch in vielen Fällen erhöht, daß individuelle Schwankungen eine große Rolle spielen. Manche Widersprüche in der Literatur sind einzig und allein auf eine zu geringe Ausdehnung der Versuche zurückzuführen. Wir müssen nicht nur verlangen, daß die Versuche an einem Einzelindividuum

sich über eine größere Zeitdauer erstrecken, sondern daß sie auf verschiedenartige Individuen derselben Tierspezies Ausdehnung finden. Von größtem Werte ist eine Berücksichtigung verschiedener Tierarten, da diese sich sehr häufig verschieden verhalten. Es geht schon aus diesen wenigen Bemerkungen hervor, welche hohe Anforderungen an das Experiment des physiologischen Chemikers herantreten. Er hat es stets mit sehr verwickelten Prozessen zu tun. Er kennt meist nur das Ausgangsprodukt und das schließliche Stoffwechselendprodukt und ist gezwungen, zwischen beiden bekannten Größen die ganze Kette von Umwandlungen, die zur Bildung des letzteren aus ersterem geführt haben, sich theoretisch zurecht zu legen. Hier heißt es bald da, bald dort eine Zwischenstufe zu fassen und das Gebiet des Unbekannten mehr und mehr einzudämmen.

Als einen großen Fortschritt müssen wir es bezeichnen, als man dem Versuch am gesamten Organismus den am überlebenden Organ zur Seite stellte. Hier können wir die Beziehungen zwischen dem Anfangs- und Endprodukte enger knüpfen, wenigstens scheinbar, denn sobald auch hier der Zellstoffwechsel in seine Rechte tritt, ist die Komplikation natürlich eine ebenso große, als bei der Verfolgung eines Stoffes durch den gesamten Körper. Der Versuch am überlebenden Organ hat viele Vorteile für sich. Wir können in vielen Fällen mit dessen Anwendung indirekte Beweise zu direkten umgestalten. Wir können uns eine genaue Einsicht in die Zusammensetzung eines bestimmten Organs verschaffen. Wir können ganz exakt die Frage entscheiden, ob seine Vorräte an bestimmten Stoffen zur Bildung bestimmter Verbindungen ausreichen oder nicht, und so den Beweis erbringen, daß ein durch das Organ durchgeleiteter Stoff bei einem bestimmten Prozesse Verwendung findet.

Kehren wir wiederum zur Hippursäuresynthese zurück. Es galt festzustellen, welches Organ sie ausführt. *G. Bunge* und *O. Schmiedeberg* zeigten, daß die Niere bei den Säugetieren oder, präziser ausgedrückt, beim Hunde, fähig ist, aus Glykokoll und Benzoësäure Hippursäure zu bilden. Sie töteten einen Hund durch Verbluten, schnitten ihm die Nieren aus und leiteten nun defibriniertes Blut durch die Nierenarterie ein und ließen es durch die Nierenvene abfließen. Wurde diesem Glykokoll und Benzoësäure zugefügt, so erschien im Blut und in der durch den Ureter entleerten Flüssigkeit Hippursäure. Ein Kontrollversuch mit der zweiten Niere ergab, daß sie selbst und das zum Durchleiten der ersten Niere benutzte Blut frei von Hippursäure war. Wurde dem Blut nur Benzoësäure, jedoch kein Glykokoll zugefügt, so war die Menge der gebildeten Hippursäure nur gering. Wir dürfen aus dem Ausfall dieser Versuche schließen, daß die Benzoësäure in der Art auf die Hippursäurebildung einwirkt, daß sie zur Synthese verwendet wird. Absolut zwingend ist der Beweis auch so noch nicht. Es läßt sich immer noch der Einwand machen, daß die Hippursäure aus einer anderen Quelle stammt. Ihre Bildung ist immer noch an sehr komplizierte Vorgänge gebunden. Wir haben einesteils die ein kompliziert gebautes Gewebe enthaltende Niere und andernteils das Blut mit

seinen Formbestandteilen. Tatsächlich gelang die Synthese nicht, wenn die roten Blutkörperchen aus dem Blute entfernt wurden.

Ein weiterer bedeutungsvoller Schritt in der Erkenntnis der chemischen Vorgänge im tierischen Organismus war unbedingt die Entdeckung, daß es gelingt, gewisse Prozesse durch Gewebsextrakte auszulösen. Es ist auch geglückt, aus diesen in vielen Fällen das wirksame Prinzip zu isolieren. Der große Vorteil derartiger Versuche erhellt aus dem Umstande, daß diese Produkte — Fermente genannt — in kleinsten Mengen große Umsetzungen bewirken können, ohne selbst in den Endprodukten der Reaktion zu erscheinen. Wir wollen gleich bemerken, daß versucht worden ist, auch die Hippursäurebildung auf diese Weise durch ein aus der Niere isoliertes Ferment zu demonstrieren. Es ist dies bis jetzt in einwandfreier Weise nicht geglückt. Ein lehrreiches Beispiel der großen Bedeutung der Verwendung derartiger Gewebsextrakte und der aus ihnen erhaltenen „Fermente“ erhellt aus einigen neueren Versuchen über die Bildung von Harnsäure aus den Purinbasen, Untersuchungen, die sich im wesentlichen an die Namen *Horbaczewski, Wiener, Spitzer, Schittenhelm* und *Burian* knüpfen. Ersterer hatte gezeigt, daß zu Organbrei zugefügte Purinbasen bei Anwesenheit von Sauerstoff eine Vermehrung der Harnsäure bedingen. Gegen diesen Versuch kann man den Einwand erheben, daß er nicht direkt beweisend ist. Der Organbrei enthält ja selbst Purinkörper und vielleicht Stoffe unbekannter Natur, die der Harnsäure sehr nahe stehen. Die zugesetzten Purinbasen könnten irgendwie indirekt wirksam sein. Die ganze Beweisführung wird sofort zwingender, wenn wir statt des ganzen Organs das aus seinem Auszuge hergestellte „Ferment“ benutzen. Allerdings ist uns dieses selbst unbekannt, wir kennen nur seine Wirkung. Wir können es vollständig von allen Purinsubstanzen befreien, und außerdem brauchen wir von ihm nur geringe Mengen. Von größter Bedeutung für die gesamten Schlußfolgerungen ist der Umstand, daß wir imstande sind, jetzt den Versuch quantitativ zu verfolgen. Wir kennen die zugesetzte Menge an Purinbasen ganz genau und können ebenso genau die gebildete Harnsäuremenge wägen und nun in voller Schärfe die Beziehungen zwischen den Purinbasen und der Harnsäure festlegen. Diese Methode hat noch weitere Vorteile. Sie hat dazu geführt, auch die Zwischenprodukte, die beim Übergang bestimmter Purinbasen in die Harnsäure auftreten, zu fassen und gleichzeitig zu beweisen, daß bestimmte Organe Fermente besitzen, die die gebildete Harnsäure weiter abbauen. So ist mit einem Male in den ganzen Purinstoffwechsel volle Klarheit hineingetragen worden. Selbstverständlich wäre es unvorsichtig, das Ergebnis derartiger Versuche ohne weiteres auf die Vorgänge im lebenden Organismus zu übertragen. Es ist ja wohl denkbar, daß in den Geweben ganz andere Bedingungen herrschen als bei den künstlichen Fermentversuchen. Es gilt diese Einschränkung ganz allgemein für alle Untersuchungen mit Fermenten überhaupt und vor allem auch mit den Verdauungsfermenten. Bei derartigen Versuchen entfalten die Fermente ihre Wirkung unter gänzlich geänderten

Bedingungen. Wir können nur die Temperatur nachahmen, weiter eigentlich nichts! Im Darmkanal z. B. geht mit der Hydrolyse der Nahrungsstoffe durch die Fermente der Verdauungssäfte unmittelbar die Resorption Hand in Hand. Die Abbauprodukte werden sofort entfernt. Wir wissen auch noch gar nicht, wie jedes einzelne Ferment arbeitet, wie sich die verschiedenen Fermente unterstützen, und wie ihre Arbeit durch andere Momente gefördert wird. Jedenfalls vollzieht sich der Abbau der Nahrungsstoffe im Darmkanal offenbar viel rascher als im Reagenzglas. In diesem bleiben alle gebildeten Produkte liegen. Sie können den ganzen Verlauf der Fermentwirkung hemmen, in andere Bahnen leiten usw. Andrerseits kommt uns manches Produkt zu Gesicht, das bei der raschen Resorption im Darme zu schnell verschwindet und sich so unserer Beobachtung entzieht. Man wird auch hier nur aus kombinierten Versuchen Schlüsse ziehen, d. h. man wird einerseits die Verdauung im Reagenzglas möglichst genau studieren und deren einzelne Phasen verfolgen und andrerseits die Verdauungsprodukte im Darme selbst aufsuchen und so sich ganz allmählich ein systematisches Bild des ganzen Verdauungsprozesses verschaffen. Ganz ebenso wird man den Purinstoffwechsel zunächst am gesamten Organismus studieren und sehen, inwieweit mit den gewonnenen Erfahrungen die Resultate der „Fermentversuche" in Einklang zu bringen sind.

Wir müssen noch eines sehr wichtigen Umstandes gedenken, nämlich des Begriffes der Quantität. Er ist vielfach bei physiologisch-chemischen Versuchen gänzlich vernachlässigt worden. Seine Bedeutung liegt auf der Hand. Wir werden stets verlangen müssen, daß jeder chemische Prozeß im Organismus quantitativ verfolgt wird. Qualitative Versuche führen leicht zu groben Irrtümern, auch lassen sie die Beziehungen zwischen den einzelnen Produkten in keinem Falle klar erkennen. Wir wollen immer wissen, wieviel aus diesem oder jenem Stoffe an einem bestimmten Produkte hervorgegangen ist. Sehr oft wird man bei dieser Betrachtungsweise erfahren, daß irgend ein ganz nebensächlicher Prozeß seiner leichten Entdeckung wegen als der wesentliche imponiert, während der Hauptvorgang übersehen wird.

Als ganz selbstverständlich ist es zu bezeichnen, daß die verwendeten Methoden der Fragestellung gewachsen sein müssen. Jeder Arbeit auf physiologisch-chemischem Gebiete muß unbedingt eine kritische Würdigung der zu Gebote stehenden Methoden vorausgehen. Wir müssen ihre Fehlerquellen scharf erkennen und mit ihnen rechnen, und zwar vor allem dann, wenn es gilt, bestimmte Schlußfolgerungen aus irgend einem Befunde zu ziehen. Die Methoden sind die Grundpfeiler jeder experimentellen Forschung. An sie knüpft sich jeder Fortschritt und auf ihren Ausbau müssen wir daher den größten Wert legen. Die hohe Bedeutung der Neuschaffung von Methoden tritt besonders bei der physiologisch-chemischen Forschung oft in den Hintergrund und wird scheinbar von mehr oder weniger fruchtbringenden Hypothesen überragt. Man darf jedoch nicht außer acht lassen, daß im wesentlichen neue Tatsachen eng an die Auffindung neuer Methoden geknüpft sind. Sie allein bedingen den Fortschritt der Wissenschaft auf solider

Grundlage. Sie sichern eine objektive und vor allem vorurteilslose Forschung. Gewiß hat die Hypothese und die Spekulation einen großen Wert, ihre Bedeutung soll nicht unterschätzt werden. Sie bilden das Gerüstwerk, an dem wir weiter bauen können. Niemals dürfen sich jedoch die Tatsachen nach ihnen richten! Nicht sie haben zu entscheiden, sondern einzig und allein die letzteren! Diese Mahnung ist nicht unberechtigt, denn im Gegensatz zu den exakten Wissenschaften der Chemie und der Physik tritt bei der physiologisch-chemischen Forschung die Hypothese gewaltig in den Vordergrund, namentlich dann, wenn es sich um Fragen des Stoffwechsels und speziell des Zellstoffwechsels handelt.

Wir schicken diese Vorbemerkungen voraus, um zum vorneherein den Gang unserer Vorlesungen und die Prinzipien, die maßgehend waren, festzulegen. Es wird unser Bestreben sein, möglichst scharf zu betonen, welche Befunde wir als feststehende Tatsachen betrachten dürfen, und an welcher Stelle die Wahrscheinlichkeitsbeweise in ihre Rechte treten. Vor allen Dingen werden wir uns bemühen, jeden einzelnen Nahrungsstoff von seiner Einführung in den Organismus an bis zu seinem völligen Abbau und der Ausscheidung seiner Endprodukte zu verfolgen, um so einen Überblick über sein Verhalten im Organismus und seine Beteiligung am Stoffwechsel zu erlangen. Mit Absicht werden wir nur in einzelnen Fällen auf die Zusammensetzung und die Bausteine der einzelnen Organe eingehen. Ihre Kenntnis vermittelt uns die Betrachtung des Stoffwechsels ganz von selbst. Eine Betrachtung der quantitativen Verhältnisse, in denen die einzelnen Stoffe vorliegen, hätte für uns nur einen Zweck, wenn sich die Einzelwerte auf breiter Grundlage und auf vielen Beobachtungen aufbauen würden. Einstweilen reichen unsere Methoden noch nicht aus, um ein dem physiologischen Chemiker genügend wertvolles Bild des Aufbaues der einzelnen Gewebe zu geben. Weder genügen unsere Kenntnisse zur Verwertung der Resultate zu vergleichenden Studien, noch sind wir im allgemeinen imstande, aus der Zusammensetzung der einzelnen Organe bestimmte Schlüsse auf ihre Funktion zu ziehen. Auf die Fälle, in denen dies zutrifft, werden wir zu sprechen kommen.

Vorlesung II.

Kohlehydrate.[1])

I.

Allgemeines. — Monosaccharide. — Glukosamin. — Glukuronsäure.

Die Kohlehydrate sind in der Natur außerordentlich weit verbreitet. Sie nehmen einen hervorragenden Anteil am Aufbau der Pflanzenwelt und spielen als Nahrungsstoffe im Haushalt der Tiere eine große Rolle, während sie ganz allgemein als Baumaterial der tierischen Gewebe und Zellen neben den Proteïnen fast gar nicht in Betracht kommen. Die wichtigsten Repräsentanten dieser Gruppe sind schon lange bekannt, am längsten wohl der Rohrzucker, der schon vor dem Beginne unserer Zeitrechnung in Indien aus dem Safte des Zuckerrohres durch Einkochen in fester Form gewonnen wurde. Jetzt bildet neben dem Zuckerrohr die Runkelrübe[2]) ein weiteres Ausgangsmaterial. Schon sehr lange bekannt ist auch der zuerst im Honig von *Glauber* entdeckte Traubenzucker, der jedoch erst von *Marggraf* in der Mitte des 18. Jahrhunderts rein dargestellt worden ist. Im Jahre 1615 hat ferner *Bartolleti*[3]) ein drittes Glied dieser Gruppe aus der Milch isoliert, nämlich den Milchzucker. Nennen wir noch die Zellulose und die Stärke, dann sind alle Glieder der Kohlehydratgruppe erschöpft, die zu der Zeit bekannt waren, als durch die Entdeckungen von *Lavoisier* und *Scheele* die organische Chemie begründet wurde. Sehen wir von einzelnen, allerdings sehr bedeutungsvollen Beobachtungen ab — z. B. *Kirchhoffs* Befund, daß

---

[1]) Zur Orientierung und Vertiefung dieses Gebietes sind besonders zu empfehlen: *Emil Fischer:* Synthesen in der Zuckergruppe. Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. 23. S. 2114. 1890, ferner *Edmund O. v. Lippman:* Die Chemie der Zuckerarten. 2 Bde. III. Auflage. Braunschweig. Friedrich Vieweg & Sohn. 1904. — *B. Tollens:* Kurzes Handbuch der Kohlehydrate. 2 Bde. 2. Auflage. 1898.

[2]) Entdecker ist *Marggraf* (1747): Berichte der Berliner Akademie der Wissenschaften. 79. 1749.

[3]) *Fabricio Bartolleti:* Encyclopaedia dogmatica. 1615.

Stärke durch Kochen mit verdünnten Säuren in Traubenzucker zerfällt[1]), und daß derselbe Prozeß durch einen im Getreide oder Malz[2]) vorhandenen Stoff hervorgerufen wird —, so blieb bis in die neueste Zeit die Chemie und damit unmittelbar die Physiologie der Kohlehydrate in ein großes Dunkel gehüllt, das erst den wichtigen Forschungen von *Kiliani* und vor allem von *Emil Fischer* wich. Wir werden im Verlauf der folgenden Betrachtungen sehen, wie eng die Entwicklung der Kohlehydrat-Chemie mit derjenigen der Chemie im allgemeinen und speziell der Stereochemie und der Strukturlehre verknüpft ist, und welch bedeutungsvolle Ausblicke sich mit einem Schlage auf große Gebiete der Biologie ergaben.

Die Kohlehydrate bestehen ganz allgemein aus den Elementen C, H und O, somit denselben, wie sie den Fetten zukommen. Sie enthalten sie jedoch in anderen Mengenverhältnissen als diese. Sauerstoff und Wasserstoff finden sich im allgemeinen im Verhältnis von 1 : 2, also gerade so wie beim Wasser. Dies ist auch der Grund, weshalb man dieser Gruppe von Verbindungen den Namen Kohlehydrate gegeben hat, eine Bezeichnung, die übrigens nicht charakteristisch für diese Gruppe allein ist, denn die Chemie kennt andere Verbindungen (Essigsäure, Milchsäure), welche ebenfalls dieses Verhältnis von Sauerstoff und Wasserstoff aufweisen und nicht zur Zuckergruppe gehören. Früher definierte man die Kohlehydrate auch als Verbindungen mit 6 oder einem Vielfachen von 6 Kohlenstoff-Atomen. Auch dieses Merkmal ist durch die Auffindung von Zuckern mit weniger als 6 und die Synthese von Zuckern mit 7, 8 und 9 Kohlenstoffatomen hinfällig geworden. Eine scharf abgegrenzte Definition der Kohlehydrate läßt sich überhaupt nicht geben, indem die einzelnen Glieder dieser Gruppe zum Teil recht verschiedene Eigenschaften zeigen. Man kann die Kohlehydrate ganz allgemein als aldehyd- oder ketonartige Derivate mehrwertiger Alkohole auffassen.

Wie in fast allen Gebieten der physiologischen Chemie, so ist auch hier, wie bereits angedeutet, erst durch die synthetische Bereitung der in Frage kommenden Verbindungen ein klares Bild der Entstehung und Umwandlungen der Kohlehydrate im pflanzlichen und tierischen Organismus erhalten worden. Es ist zunächst *Emil Fischer* gelungen, aus Glyzerin — demselben Glyzerin, dem wir noch bei der Besprechung der Fette begegnen werden — durch gelinde Oxydation eine Substanz herzustellen, welche die typischen Eigenschaften der Zucker besaß. Diese Verbindung, Glycerose genannt, enthält nun allerdings nur die Hälfte des Kohlenstoffs des Traubenzuckers. Als es jedoch gelang, durch Einwirkung von verdünnter Lauge zwei Moleküle der Glycerose zusammenzufügen und so einen wahren Zucker mit 6 Kohlenstoffatomen darzustellen, zweifelte niemand mehr daran, daß die Glycerose als Glied der Kohlehydratgruppe aufzufassen sei. Diese Synthese ist deshalb noch von ganz besonderem Werte, weil durch sie Beziehungen zu den Fettsubstanzen sich ergeben. Schließlich glückte sogar

[1]) *Kirchhoff:* Journal de pharmacie. **74.** 199. 1811.
[2]) *Kirchhoff:* Schweiggers Journal. **14.** 389. 1814.

die Synthese aus den Elementen, indem *Emil Fischer*, vom Formaldehyd CH_2O ausgehend, durch Polymerisation ($6 \times CH_2O = C_6H_{12}O_6$) zu demselben Zucker gelangte, wie er aus Glyzerin resp. der Glycerose erhalten worden war.[1])

Diese totale Synthese fesselt unser Interesse in ganz besonderem Maße, weil bekanntlich *Adolf v. Baeyer*[2]) die Bildung der Kohlehydrate in der Pflanze auf ganz dieselbe Weise erklärt hat. Die chlorophyllhaltigen Blätter reduzieren nach dieser Annahme, die bis jetzt allerdings noch nicht experimentell sicher bewiesen ist, die Kohlensäure der Luft zu Formaldehyd, und dieses wird durch Kondensation in Zucker verwandelt. Mit dieser Hypothese können wir uns leicht die Bildung verschiedener Zuckerarten mit verschiedenem Kohlenstoffgehalt erklären. Es ist auch wohl möglich, daß beim Aufbau der höheren Zucker in der Natur dieselben Zwischenstufen auftreten, wie sie bei der künstlichen Synthese beobachtet worden sind.

Bei genauerer Untersuchung hat sich nun gezeigt, daß der aus Glycerose resp. aus Formaldehyd durch Polymerisation entstandene Zucker mit 6 Kohlenstoffatomen dem Traubenzucker in seinen Eigenschaften nicht ganz entsprach. Er wurde deshalb auch mit einem besonderen Namen — Acrose — belegt. Schon *Biot*[3]) hatte die wichtige Beobachtung gemacht, daß Rohrzucker die Ebene des polarisierten Lichtes dreht. Diese Eigenschaft, die auch den anderen in der Natur sich findenden Zuckerarten zukommt, wurde bald technisch verwertet[4]), um den Gehalt von Zuckersäften an Rohrzucker festzustellen. Sie war es auch, die uns ein wesentliches Hilfsmittel zur Unterscheidung der verschiedenen Zuckerarten gab. Der Acrose nun fehlt diese Eigenschaft, sie dreht das polarisierte Licht nicht. Der Grund dieser Erscheinung liegt darin, daß die Acrose aus zwei optisch entgegengesetzt wirkenden Stücken zusammengesetzt ist, und in der Tat ist es auch gelungen, sie in diese zu zerlegen. Sie kann je nach den gewählten Bedingungen in Fruchtzucker oder Mannose oder Traubenzucker umgewandelt werden. Damit war der Schlußstein der Synthese natürlich vorkommender Zuckerarten gelegt.

---

[1]) Vgl. *Emil Fischer:* Synthesen in der Zuckergruppe l. c., ferner die Chemie der Kohlehydrate und ihre Bedeutung für die Physiologie. August Hirschwald. Berlin 1894; Synthesen in der Purin- und Zuckergruppe. Vieweg & Sohn. Braunschweig 1903.

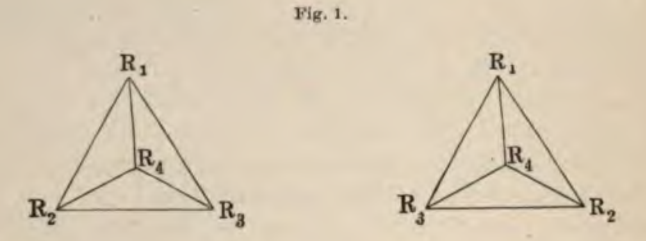
[2]) *A. v. Baeyer:* Über die Wasserentziehung und ihre Bedeutung für das Pflanzenleben und die Gärung. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **3**. 63. 1870.

[3]) *Biot:* Sur l'utilité que pourraient offrir les caractères optiques dans l'exploition des sucreries et des raffineries. Comptes rendus de l'Acad. d. Sciences. **10**. 264; **16**. 619 und Sur l'application des propriétés optiques à l'analyse quantitative des mélanges liquides ou solides, dans lesquels le sucre de canne cristallisable est associé à des sucres incristallisables. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **16**. 619. 1843.

[4]) *Clerget:* Sur l'analyse des sucres au moyen de la polarisation de la lumière. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **16**. 1000. 1843. — Nouvelle note relative aux moyens de simplifier l'analyse des sucres et liqueurs sucrées, par l'action de ces substances sur la lumière polarisée. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **22**. 1138. 1846. Analyse des sucres. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **23**. 256. 1846. — Rapport sur les recherches saccharométriques. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **26**. 240. 1848.

Die **optische Aktivität** fast aller von der Natur erzeugten Produkte — eine Eigenschaft, die lange Zeit die natürlichen Verbindungen scharf von den künstlich dargestellten trennte und eine der wesentlichsten Stützen der Lehre einer nur der Organismenwelt zukommenden Kraft abgab, bis auch hier die erfolgreich emporblühende synthetische Chemie eine Bresche in den für unübersteiglich gehaltenen Wall legte — hat erst durch die bekannte fruchtbare Hypothese *Le Bels* und *van't Hoffs*[1]) (1874) eine befriedigende Erklärung gefunden. Diese beiden Forscher haben unabhängig voneinander die **Asymmetrie des Moleküls**, die bereits *Pasteur*[2]) in geistvoller Weise am Beispiel der Rechts- und Linksweinsäure zur Erklärung dieser optischen Antipoden herangezogen hatte, auf das **einzelne Kohlenstoffatom** zurückgeführt. Sie wird erklärt durch dessen Bindung mit vier verschiedenen Massen. Jedes einzelne asymmetrische Kohlenstoffatom einer Verbindung bedingt zwei verschiedene Formen, eine linke und eine rechte, was sich leicht veranschaulichen läßt, wenn man mit *van't Hoff* sich die Affinitäten eines Kohlenstoffatoms nach den Ecken eines Tetraëders gerichtet denkt, in dessen Mitte das Kohlenstoffatom sich findet.

Fig. 1.



(R_1, R_2, R_3, R_4 sind die vier verschiedenen Massen, mit denen das Kohlenstoffatom in Bindung steht.)

Die vorliegende Zeichnung gibt uns ein Bild dieser Art von **Isomerie**. Beide Formen verhalten sich zueinander wie Bild und Spiegel, d. h. sie sind nicht zur Deckung zu bringen. Durch Vereinigung zweier solcher

---

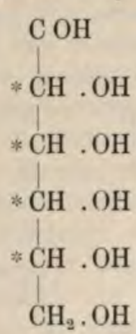
[1]) Vgl. *J. H. van't Hoff:* Die Lagerung der Atome im Raume. 2. Auflage. Vieweg & Sohn. Braunschweig 1894. *Van't Hoff:* Dix années dans l'histoire d'une théorie. P. M. Bazendijk. Rotterdam 1887. — Abdruck der denkwürdigen Abhandlung *van't Hoffs:* La chimie dans l'espace. 1875. (Deutsch von Herrmann: Die Lagerung der Atome im Raume. 1877.) — *K. Auwers:* Die Entwicklung der Stereochemie. Karl Winters Univ.-Buchhdlg. Heidelberg 1890.

[2]) *Pasteur:* Recherches sur la dissymétrie moléculaire des produits organiques naturels. Leçons de chimie professées en 1860. Paris 1861 und Über die Asymmetrie bei natürlich vorkommenden organischen Verbindungen, von *Pasteur*. Übersetzt und herausgegeben von M. und H. Ladenburg. Ostwalds Klassiker der exakten Wissenschaften. Nr. 28. — Vgl. ferner: *H. Landolt:* Das optische Drehungsvermögen organischer Substanzen und dessen praktische Anwendungen. 2. Auflage. Vieweg & Sohn. Braunschweig 1898. — Eine ganz besonders klare und übersichtliche Darstellung gibt *A. Werner:* Lehrbuch der Stereochemie. Gustav Fischer. Jena 1904.

Moleküle entsteht nun ein Molekül einer optisch inaktiven polymeren Verbindung. Somit sind von jeder Kohlenstoffverbindung mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom drei Modifikationen bekannt, nämlich zwei optisch aktive Formen, eine Links- und eine Rechtsform, und eine aus der Vereinigung dieser entstehende inaktive Verbindung. Diese ist, obgleich sie zwei asymmetrische C-Atome enthält, dennoch optisch inaktiv, weil die beiden Molekülhälften gleich stark, aber in entgegengesetztem Sinne auf den polarisierten Lichtstrahl wirken.

Sind diese Annahmen richtig, dann muß mit dem Auftreten von zwei und mehr asymmetrischen Kohlenstoffatomen die Zahl der Isomeren gesetzmäßig steigen und 2^n betragen, wenn n die Zahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome bedeutet. Die praktische Erfahrung hat diese Spekulation in glänzendster Weise bestätigt und wohl kein Gebiet der Chemie hat der Lehre *Le Bels* und *van't Hoffs* eine so mächtige Stütze gebracht, wie gerade der Ausbau der Kohlehydrat-Chemie nach diesen Gesichtspunkten durch *Emil Fischer*.

Vorausgreifend sei erwähnt, daß z. B. mehrere sich recht verschieden verhaltende Zuckerarten der empirischen Formel $C_6H_{12}O_6$ bekannt sind. Es seien nur erwähnt der Traubenzucker, die Mannose und die Galaktose. Nun enthalten diese Zuckerarten, wie die folgende allgemeine Strukturformel zeigt, nicht weniger als 4 asymmetrische Kohlenstoffatome (*).



Nach der obigen Berechnung müssen somit $2^4 = 16$ geometrisch verschiedene Verbindungen mit der eben angeführten Struktur existieren. Es unterliegt keinem Zweifel, daß dem auch so ist, denn bereits sind nicht weniger als 12 dieser Formen, die zusammen 6 optische Paare bilden, dargestelllt. Für jede einzelne derselben ist der geometrische Aufbau an Hand der Theorie aufgeklärt, und die Konfiguration des einzelnen Moleküls durch bestimmte Strukturformeln dargestellt worden. Die folgende Übersicht zeigt die von *Emil Fischer* aufgestellten Konfigurationsformeln der Hexosen[1]), wobei zu bemerken ist, daß die asymmetrischen C-Atome durch Sternchen markiert sind.

[1]) Auch für die übrigen kohlenstoffärmeren Zucker ist die Konfiguration festgestellt.

COH	COH	COH	COH
H—*—OH	HO—*—H	HO—*—H	H—*—OH
H—*—OH	HO—*—H	H—*—OH	HO—*—H
HO—*—H	H—*—OH	HO—*—H	H—*—OH
HO—*—H	H—*—OH	HO—*—H	H—*—OH
CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH
l-Mannose	**d-Mannose**	l-Glukose	**d-Glukose**
COH	COH	COH	COH
HO—*—H	H—*—OH	H—*—OH	HO—*—H
H—*—OH	HO—*—H	H—*—OH	HO—*—H
HO—*—H	H—*—OH	HO—*—H	H—*—OH
H—*—OH	HO—*—H	H—*—OH	HO—*—H
CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH
l-Idose	d-Idose	l-Gulose	d-Gulose.
COH	COH	COH	COH
OH—*—H	H—*—OH	H—*—OH	HO—*—H
H—*—OH	OH—*—H	H—*—OH	HO—*—H
H—*—OH	OH—*—H	H—*—OH	HO—*—H
OH—*—H	H—*—OH	OH—*—H	H—*—OH
CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH
l-Galaktose	**d-Galaktose**	l-Talose	d-Talose
COH	COH	COH	COH
HO—*—H	H—*—OH	H—*—OH	HO—*—H
HO—*—H	H—*—OH	HO—*—H	H—*—OH
HO—*—H	H—*—OH	HO—*—H	H—*—OH
HO—*—H	H—*—OH	HO—*—H	H—*—OH
CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH

noch nicht dargestellt.

Das gründlichere Eingehen auf diese rein chemischen Erörterungen rechtfertigt sich vollauf durch die große Bedeutung, die diese Forschungen auch für die Biologie im Gefolge hatten, und in der Tat wird es nicht möglich sein, sich ein genaues Bild des Kohlehydratstoffwechsels zu machen, ohne gründliche Kenntnis der kurz berührten Strukturfrage.[1])

Nicht ohne Interesse für die Biologie ist die Art und Weise, wie auf synthetischem Wege aus kohlenstoffärmeren kohlenstoffreichere Zucker erhalten worden sind. Wie die oben angeführten Formeln zeigen, enthalten diese Zucker eine Aldehydgruppe. Diese besitzt nun die Fähigkeit, mit Cyanwasserstoff (Blausäure) sich zu binden. Durch Verseifung des gebildeten Cyanhydrins und nachfolgende Reduktion erhält man, wie *Kiliani*[2]) zuerst gezeigt hat, einen neuen Zucker, der sich von dem Ausgangsmaterial durch den Mehrgehalt von einem Kohlenstoffatom unterscheidet. Es ist auf diesem Wege nicht nur gelungen, von den einfachsten Gliedern der Kohlehydratgruppe zu den Hexosen zu gelangen, sondern darüber hinaus zu Zuckern mit 7, 8 und 9 Kohlenstoff-Atomen.[3]) Damit ist natürlich der Synthese keine Grenze gesetzt.

Vielleicht wirft diese Synthese ein Licht auf die Bildung der verschiedenartigen Zuckerarten im Pflanzenorganismus, der gewiß oft in den Fall kommen wird, aus Zuckerarten mit niederem Kohlenstoffgehalt solche mit höherem aufzubauen. Die Möglichkeit derartiger Umwandlungen hebt die scharfen Unterschiede zwischen den einzelnen Zuckergruppen mit verschiedener Kohlenstoffzahl auf und vereinigt chemisch wie biologisch die verschiedenen Klassen zu einer großen Einheit, welche durch den Umstand, daß auch künstlich Vertreter derselben Gruppe, wie Traubenzucker, Mannose und Fruchtzucker durch abwechselnde Oxydation und Reduktion ineinander übergeführt werden können, eine noch innigere wird.

Die große Zahl der künstlich dargestellten und zum Teil einstweilen in der Natur noch nicht aufgefundenen und der natürlichen Zuckerarten ist in bestimmte Gruppen eingeteilt worden. Man unterscheidet einmal zwei große Hauptklassen, nämlich die einfacheren Zuckerarten, auch Monosaccharide genannt, und die zusammengesetzten Zucker, die den Namen Polysaccharide führen. Man kann die letzteren aus den ersteren unter Wasseraustritt sich entstanden denken, und in der Tat erhält man auch aus ihnen bei der hydrolytischen Spaltung die Glieder der einfachen Zucker.

---

[1]) Da genau dieselben Gesichtspunkte sich auch bei den anderen Klassen von Verbindungen, speziell bei der Gruppe der Eiweißkörper wiederholen werden, empfiehlt sich ein genaues Studium der angeführten Werke.

[2]) *Kiliani:* Über das Cyanhydrin der Lävulose. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. **18**. S. 3066. 1885. Jg. **19**. S. 221. 1886. — Über die Einwirkung von Blausäure auf Dextrose. Ebenda. Jg. **19**. S. 767. 1886. — Über die Konstitution der Dextrosekarbonsäuren. Ebenda. Jg. **19**. S. 1128. 1886.

[3]) *Emil Fischer:* Über kohlenstoffreichere Zuckerarten aus Glukose. *Liebigs* Annalen. **270**. 64. 1892.

Die Monosaccharide zerfallen wiederum in Untergruppen, die sich durch den Kohlenstoffgehalt unterscheiden. Dieses Merkmal kommt in den Namen Diosen (einfachster Zucker: Glykolaldehyd, Glykolose $\begin{matrix} COH \\ | \\ CH_2OH \end{matrix}$), Triosen, Tetrosen, Pentosen, Hexosen, Heptosen etc. zum Ausdruck. Wie früher schon angedeutet, sind die Zucker ganz allgemein Aldehyde und Ketone mehrwertiger Alkohole. Dementsprechend gehören von den Triosen an zu jeder Gruppe sowohl Aldosen als auch Ketosen. Eine wichtige, besonders in der Pflanzenwelt vorkommende Form stellen die Methylderivate dieser Zucker dar, es sei an die Fukose (aus Seetang), an die Rhodeose (aus Jalapenwurzel) und an die Rhamnose (aus zahlreichen Pflanzen dargestellt), die alle als Methylpentosen aufzufassen sind, erinnert.

Von all den zahlreichen Zuckerarten kommen nur wenige im tierischen Organismus vor und nur wenige spielen bei der Ernährung eine bedeutendere Rolle, wobei allerdings nicht verschwiegen werden darf, daß unsere Kenntnisse über die physiologische Bedeutung zahlreicher in der Pflanzenwelt verbreiteter Zuckerarten, welche zum größten Teil nicht frei, sondern mit anderen Verbindungen gekuppelt vorkommen, nicht abgeschlossen sind. Letztere Produkte, deren Zahl eine außerordentlich große ist, nennt man ganz allgemein Glukoside und versteht darunter Körper, welche durch bestimmte Eingriffe mehr oder weniger leicht einerseits in eine Zuckerart und andrerseits in irgend eine Verbindung der aromatischen oder Fettreihe zerfallen. Diese Aufspaltung kann sowohl durch Fermente (Emulsin, Myrosin, Betulase etc.) als auch durch chemische Agentien hervorgerufen werden. So zerfällt z. B. das Amygdalin unter der Einwirkung von Emulsin in zwei Moleküle Traubenzucker, in ein Molekül Benzaldehyd und ein Molekül Blausäure.

$$C_{20}H_{27}NO_{11} + 2H_2O = 2C_6H_{12}O_6 + C_6H_5COH + CNH.$$

Die Struktur dieser Verbindungen ist durch *Emil Fischer*[1]) völlig aufgeklärt worden, indem es ihm gelang, Zucker mit Alkohol und ähnlichen Stoffen durch die bloße Einwirkung von verdünnter Salzsäure zu vereinigen.[2]) Die Glukoside sind in der Tat vollständig analoge Verbindungen wie die Polysaccharide, beide entstehen aus einfacheren Verbindungen unter Wasseraustritt, nur daß im ersteren Falle Verbindungen verschiedener Körperklassen zusammentreten, während bei den Polysacchariden, die man als Glukoside der Zucker selbst auffassen kann, ausschließlich Zuckermoleküle am Aufbau beteiligt sind. An der Zusammensetzung der eigentlichen Glukoside sind nicht nur Monosaccharide beteiligt, sondern auch Polysaccharide, wie dies

---

[1]) *Emil Fischer:* Über die Glukoside der Alkohole. Sitzungsberichte der Akad. d. Wissensch. zu Berlin. 435. 1893. Berichte der Deutschen chem. Gesellsch. Jg **26**. 2400. 1893.

[2]) Z. B. $C_6H_{12}O_6 + CH_3OH = C_6H_{11}O_6 . CH_3 + H_2O$.

z. B. von *Emil Fischer* für das Amygdalin gezeigt worden ist.[1]) Derartige Beobachtungen sind für die Biologie von größtem Werte, weil sie uns gestatten, die Bildung großer Körperklassen nach einem einheitlichen Gesichtspunkte aufzufassen.

Die Bedeutung der Glukoside im engeren Sinne im Haushalt des tierischen Organismus ist noch wenig erforscht. Zweifellos ist ein Teil des in diesem vorkommenden Zuckers in dieser Form gebunden und wird vielleicht auf diese Weise vor der Verbrennung geschützt. Erst in neuerer Zeit sind solche Verbindungen genauer studiert worden. Es sei u. a. an die Untersuchungen von *Thierfelder*[2]) über das Cerebron, eine mit indifferenten Lösungsmitteln aus dem Gehirn des Menschen isolierte Substanz erinnert. Sie ergab bei der hydrolytischen Spaltung unter Aufnahme von 2 Molekülen Wasser je ein Molekül Cerebronsäure, Sphingosin und Galaktose.

$$C_{48}H_{93}NO_9 + 2H_2O = C_{25}H_{50}O_3 + C_{17}H_{35}NO_2 + C_6H_{12}O_6.$$

Als ein solches Glukosid ist wohl auch das von *Fr. N. Schulz* und *Fritz Ditthorn*[3]) beschriebene Glykoproteïd der Eiweißdrüse des Frosches aufzufassen, bei dessen hydrolytischer Spaltung neben anderen Produkten ein amidierter Zucker, das Galaktosamin erhalten wurde, ein Resultat, das in engster Beziehung zu *Friedrich Müllers*[4]) Befund von Glukosamin in den Mucinstoffen der Respirationsorgane des Menschen steht. Wir werden später bei der Besprechung der Proteïne auf diese Fragen näher einzutreten haben.

Der Gruppe der Glukoside entstammen ferner eine große Zahl von zum Teil sehr stark toxischen Verbindungen und sehr wichtigen Arzneistoffen, deren pharmakologische Wirkungen zum großen Teil rein empirisch entdeckt worden sind.[5]) Aus der großen Gruppe dieser Verbindungen seien nur erwähnt die Saponinsubstanzen, das Phloridzin, das Salicin, Helleborin, die Digitalisglukoside (Digitalin, Digitonin, Digitoxin).[6]) Schließlich sei noch hervorgehoben, daß das Alizarin, der bekannte

---

[1]) *Emil Fischer:* Über ein neues, dem Amygdalin ähnliches Glukosid. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. 28. S. 1508. 1895. Aus dem Amygdalin läßt sich nämlich mit Hefeenzym nur ein Molekül Zucker abspalten, es bleibt ein neues Glukosid, das Mandelnitrilglukosid zurück, das durch Emulsin völlig in Zucker, Benzaldehyd und Blausäure gespalten wird.

[2]) *H. Thierfelder:* Über das Cerebron. Zeitschrift für physiolog. Chemie. Bd. 43. S. 21. 1904 und Bd. 44. S. 366. 1905.

[3]) *Fr. N. Schulz und Fritz Ditthorn:* Galaktosamin, ein neuer Amidozucker, als Spaltungsprodukt des Glykoproteïns der Eiweißdrüse des Frosches. Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 29. S. 373. 1900. — Weiteres über Galaktosamin. Ebenda. Bd. 32. S. 428. 1901.

[4]) *Friedrich Müller:* Untersuchungen über die physiologische Bedeutung und die Chemie des Schleimes der Respirationsorgane. Sitzungsberichte d. Gesellsch. zur Förderung der gesamten Naturwissensch. zu Marburg. 1896, 6; 1898, 6.

[5]) Vgl. bezüglich der physiologischen und pharmakologischen Wirkungen dieser Produkte die Lehrbücher der Pharmakologie.

[6]) Bezüglich weiterer Einzelheiten sei verwiesen auf: *J. J. L. van Rijn:* Die Glykoside. Chemische Monographie der Pflanzenglykoside nebst systematischer Darstellung der künstlichen Glykoside. Gebr. Borntraeger. Berlin 1900.

Krappfarbstoff, gleichfalls in der Natur als Glukosid (Ruberythrinsäure) in der Krappwurzel von Rubia tinctoria vorkommt. Bekanntlich hat dieses Glukosid durch die berühmte Synthese des Alizarins durch *Graebe* und *Liebermann* (1868) an praktischer Bedeutung viel verloren. Seine Synthese bildete zu jener Zeit einen großen Triumph der chemischen Forschung und weckte manchen Zukunftstraum. Schon sah man die Synthese der Nahrungsstoffe auch praktisch in erreichbare Nähe gerückt. Hat sich diese Hoffnung bis jetzt auch in diesem Sinne nicht erfüllt, so können doch Synthesen, wie die des Alizarins, indirekt von großer Bedeutung für die Produktion von Nahrungsstoffen werden, indem durch Ausschaltung der natürlichen Stoffe große Landstrecken dem Ackerbau zurückgegeben werden können.

Aus der Gruppe der Monosaccharide spielen für den tierischen Organismus die Hexosen die Hauptrolle, ja lange Zeit waren sie und die ihnen entsprechenden Polysaccharide überhaupt die einzigen zu berücksichtigenden Kohlehydrate. Erst im Jahre 1892 wurde man auf das Vorkommen von Zuckern mit fünf Kohlenstoffatomen der allgemeinen Formel $C_5H_{10}O_5$ aufmerksam. In diesem Jahre beobachtete *Jastrowitz*[1]) einen menschlichen Urin, der starkes Reduktionsvermögen zeigte, dabei jedoch nur schwach oder gar nicht gärte und außerdem optisch inaktiv war. *Salkowski*[1]) gelang dann der Nachweis, daß eine Pentose vorlag. In demselben Jahre erhielt ferner *A. Kossel*[2]) bei der Spaltung von Hefenukleïnsäure mit Salzsäure Furfurol und bald darauf machte *Hammarsten*[3]) ähnliche Beobachtungen am Nukleoproteïd des Pankreas, die später *Salkowski*[4]) weiter verfolgte und den endgültigen Beweis erbrachte, daß Pentosen in dem genannten Produkte vorhanden sind. In der Folge sind dann Zucker der Fünfkohlenstoffreihe in verschiedenen Körpersubstanzen[5]), vor allem in Nukleoproteïden, nachgewiesen worden. Die Pentosen sind somit am Aufbau tierischen Gewebes beteiligt. Die einzige bis jetzt isolierte und genauer untersuchte Organpentose ist die des Pankreasproteïds, die *C. Neuberg*[6]) als l-Xylose erkannt hat und deren Konfiguration folgende ist:

$$\begin{array}{c} \quad\;\; OH \;\; H \;\; OH \\ COH-C-C-C-CH_2OH \\ \quad\;\; H \;\; OH \;\; H \end{array}$$

Sie gehört somit zu den Aldosen.

---

[1]) *E. Salkowski* und *Jastrowitz:* Eine bisher nicht beobachtete Zuckerart im Harne. Zentralblatt für medizin. Wissenschaften. Nr. 19 und 35. S. 337 u. 593. 1892.

[2]) *A. Kossel:* Über die Nukleïnsäure. Verhandl. der physiol. Gesellsch., Berlin, im Archiv für Physiol. (u. Anat.) S. 157. 1893.

[3]) *O. Hammarsten:* Zur Kenntnis der Nukleoproteïde. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. **19**. S. 19. 1894.

[4]) *E. Salkowski:* Über das Vorkommen von Pentosen im Harne. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. **27**. S. 507. 1899.

[5]) *Ferd. Blumenthal:* Über Kohlehydrate in den Eiweißverbindungen des tierischen Organismus. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. **34**. S. 160. 1898.

[6]) *Carl Neuberg:* Über die Konstitution der Pankreasproteïd-Pentose. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. **35**. S. 1467. 1902.

Neuerdings hat *Wohlgemuth*[1]) dieselbe Pentose aus dem Leberproteïd isoliert.[2]) Nach den vorliegenden Untersuchungen scheinen die Pentosen im tierischen Organismus auf die Klasse der Nukleoproteïde beschränkt zu sein, und zwar ist der Träger der Pentosengruppe nicht der Eiweißkomponent, sondern der mit ihm verbundene Rest des zusammengesetzten Proteïns. Dies ergibt sich namentlich aus den Versuchen *Ivar Bangs*[3]), in denen es ihm gelang, durch Erwärmen von Pankreasnukleoproteïd mit verdünnter Kalilauge dieses in Eiweiß und einen eiweißfreien Rest, die sog. Guanylsäure, zu spalten. Diese enthält nun die l-Xylose. Sie selbst zerfällt beim Kochen mit Mineralsäuren in Phosphorsäure, Guanin, Glyzerin und Pentose, sie ist somit als Glyzerinphosphorsäure aufzufassen, deren Hydroxylgruppen zum Teil durch den Guanin- und zum Teil durch den Pentoserest ersetzt sind. Ob in den anderen Nukleoproteïden die Pentosen ähnlich gebunden sind, ist noch nicht festgestellt.

Der Gehalt der einzelnen Organe an Pentosen ist ein sehr verschiedener und wohl direkt abhängig vom Gehalt an Nukleinsubstanzen. *Grund*[4]) gibt den Gehalt einiger Organe an Pentosen (als Xylose berechnet) wie folgt an:

Pankreas	2·48	Die Zahlen geben den Prozentgehalt der Trockensubstanz an Pentose (berechnet als Xylose) an.
Leber	0·56	
Thymus	0·56	
Submaxillaris	0·53	
Thyreoidea	0·50	
Niere	0·49	
Milz	0·46	
Gehirn	0·22	
Muskel	0·11	

Wie bereits erwähnt wurde, ist die erste Pentose des Stoffwechsels des menschlichen Organismus im Urin aufgefunden worden. *Salkowski* hat dieser seltenen Stoffwechselanomalie den Namen Pentosurie gegeben. Es sind bis jetzt etwa ein Dutzend Fälle bekannt. Die Pentosurie unterscheidet sich scharf von dem eigentlichen Diabetes. Sie besteht durch Jahre hindurch, ohne die klinischen Erscheinungen der letzteren schweren Stoffwechselkrankheit zu zeigen. In einzelnen Fällen wurde die Ausscheidung

[1]) *J. Wohlgemuth:* Über das Nukleoproteïd der Leber. Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. **37**. S. 475. 1903.

[2]) Vgl. bezüglich weiterer Literatur und weiterer Einzelheiten die von *C. Neuberg* in den Ergebnissen der Physiologie (L. Asher & K. Spiro), Jg. **3**, I. Abt., S. 373 gegebene Übersicht. (Die Physiologie der Pentosen und der Glukuronsäure.)

[3]) *Ivar Bang:* Chemische und physiologische Studien über die Guanylsäure. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. **31**. S. 411. 1900/01.

[4]) *Georg Grund:* Über den Gehalt des Organismus an gebundenen Pentosen. Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. **35**. S. 111. 1902. Vgl. auch *Ernst Bendix* und *Erich Ebstein:* Über den Pentosengehalt tierischer und menschlicher Organe. Zeitschr. f. allg. Physiologie. **2**. Heft 1. 1902.

von Pentose auch bei Diabetes beobachtet.[1]) Auf irgend einen Zusammenhang zwischen Diabetes und Pentosurie darf jedoch nicht geschlossen werden. Der Prozentgehalt an ausgeschiedener Pentose schwankt bei den verschiedenen Fällen von 0·2—1%.

Auffallenderweise ist die im Harn ausgeschiedene Pentose meistens optisch inaktiv. Nur *Luzzato*[2]) beschreibt eine optisch aktive Pentose. Es fragt sich nun, aus welcher Quelle die Harnpentose stammt. Zunächst wiesen *Bial* und *Blumenthal*[3]) nach, daß die Pentosurie unabhängig von der Zusammensetzung der Nahrung, speziell von deren Gehalt an Pentosen ist. Auch zeigten sie, daß der mit Pentosurie Behaftete verschiedene Kohlehydrate, so auch l-Arabinose, glatt verbrennt. Die Harnpentose stammt somit nicht aus der Nahrung. Sehr naheliegend war nun der Gedanke, sie aus dem Zerfall von Organsubstanz, vor allem von Kernsubstanzen abzuleiten. Wäre diese Voraussetzung richtig, dann müßte man erwarten, daß die Harnpentose entsprechend den Organpentosen Xylose (d. h. inaktive Xylose) ist. Dies ist nun, wie *Neuberg*[4]) nachgewiesen hat, nicht der Fall, denn die Harnpentose ist Arabinose, und zwar auffallenderweise fast immer die inaktive, racemische Form. Diese Pentose findet sich übrigens zum größten Teil nicht frei im Harn, sondern an Harnstoff gebunden. Vorläufig sind wir über ihren Ursprung auf Vermutungen angewiesen. Unerklärt ist vor allem, weshalb die Pentose in inaktiver Form ausgeschieden wird.

Viel weiter verbreitet als im tierischen Organismus sind die Zucker der Fünfkohlenstoffreihe im Pflanzenreich. In freier Form sind sie bis jetzt mit Sicherheit nie beobachtet worden, dagegen scheinen auch in einzelnen pflanzlichen Nukleoproteïden in ähnlicher Weise, wie in den tierischen, Pentosen eingelagert zu sein, wie *Osborne* und *Harris*[5]) an der aus Weizenmehl isolierten Triticonukleïnsäure erwiesen haben. Diese Art des Vorkommens der Pentosen kommt an Menge gegenüber den hochmolekularen Pentosanen, d. h. Polysacchariden der Pentosen gar nicht in Betracht. Diese sind ungeheuer verbreitet und sind in mannigfachster Weise am Aufbau der Pflanzen beteiligt. Bei ihrer hydrolytischen Spaltung erhält man die einfachen Glieder dieser Reihe. Allein nicht nur die Pentosen finden sich als Pentosane, es sind auch Methylpentosane (vor allem Polysaccharide der Fukose) bekannt, die namentlich im Seetang sehr verbreitet sind. Die Fukosepentosane finden sich jedoch

[1]) *E. Külz* und *J. Vogel:* Über das Vorkommen von Pentosen im Harn bei Diabetes mellitus. Zeitschr. f. Biologie. 185. 1895.

[2]) *Riccardo Luzzato:* Ein Fall von Pentosurie mit Ausscheidung von optisch aktiver Arabinose. *Hofmeisters* Beiträge. **6**. S. 87. 1904.

[3]) *M. Bial* und *F. Blumenthal:* Beobachtungen und Versuche bei chronischer Pentosurie. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 22. 1901.

[4]) *Carl Neuberg:* Über die Harnpentose, ein optisch inaktives, natürlich vorkommendes Kohlehydrat. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. **33**. S. 2243. 1900.

[5]) *Osborne* und *Isaac F. Harris:* Die Nukleinsäure des Weizenembryos. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **36**. S. 85. 1902.

auch im arabischen, im Kirsch- und Tragantgummi, in den Blättern der Platanen, Linden, im Fichten- und Buchenholz usw. — Sehr verbreitet ist auch die Rhamnose, die zuerst im Quercitrin, dem Färbestoff aus Rinde und Splint der nordamerikanischen Färbereiche (Quercus citrina) aufgefunden wurde. Die Hauptmasse der Pentosane besteht jedoch aus den einfachen Pentosen. Hervorzuheben sind die l-Arabinose, die aus Gummiarten gewonnen wird, die l-Xylose, auch Holzzucker genannt, weil ihre wichtigste Muttersubstanz der Holzgummi (Xylan) ist. Xylan findet sich auch im Hafer-, Roggen-, Weizenstroh etc. — Die Pentosane sind im allgemeinen durchaus keine einheitlichen Verbindungen und liefern bei ihrer Hydrolyse die verschiedenartigsten Zuckerarten der Fünf- und Sechskohlenstoffreihe. Ohne Zweifel existieren die mannigfachsten Übergänge von einfacheren zu komplizierteren Komplexen. Über ihre physiologische Rolle im Pflanzenorganismus sind unsere Kenntnisse sehr gering. Daß sie bei der Ernährung des tierischen Organismus, besonders der Pflanzenfresser, von Bedeutung sind, werden wir später sehen. Die folgende Tabelle soll einen Begriff über das Vorkommen der Pentosane geben. Die Zahlen sind auf Pentosen berechnet.

Wiesenheu	21·64%	Gerstenschrot . . .	7·96%
Melassefutter . . .	15·98%	Sesamkuchen . . .	3·87%
Rapskuchen	11·50%	Speiserüben	1·13%
Rüben	2·26%	Spinat	1·02%
Leindotterkuchen . .	9·07%	Sauerkraut	0·96%
Malzkeime	14·12%	Kaffeebohnen . . .	6·5 %
Reisfuttermehl . . .	5·73%		

Über die Entstehung der Pentosen im pflanzlichen Organismus haben wir auf Grund von Experimenten keine Erfahrung. Chemisch kann man sich ihre Bildung, wie bereits geschildert, wohl vorstellen, und zwar kommen alle drei früher besprochenen Bildungsarten in Betracht. Am einfachsten läßt sich ihre Entstehung denken aus Formaldehyd, dem hypothetischen ersten Assimilationsprodukt der Kohlensäure der Luft durch die grünen Blätter, durch Zusammentritt von fünf Molekülen dieser Verbindung ($5 \times CH_2O = C_5H_{10}O_5$). Es wäre auch denkbar, daß die, wie schon angeführt, durch Oxydation des Glyzerins erhaltene Glyzerose das Ausgangsprodukt wäre, von der aus durch die dritte Methode des Zuckeraufbaus, durch Anlagerung von Kohlenstoffatomen die Pentosen sich bilden könnten. Endlich ist es möglich, daß die Pentosen durch Abbau aus höheren Zuckern entstehen. Jedenfalls zeigt diese verhältnismäßig einfache Klasse von Verbindungen, zu wie außerordentlich mannigfaltigen Zwecken der pflanzliche Organismus sie aufzubauen imstande ist.

Über die Bildung der Zucker der Fünfkohlenstoffreihe im tierischen Organismus und ihre Bedeutung in seinem Haushalte wissen wir gar nichts. Es ist naheliegend, ihre Herkunft aus der Nahrung abzuleiten. Bestimmte Beziehungen sind jedoch noch nicht verfolgt worden.

Wir kommen nun zu der für den tierischen Organismus wichtigsten Gruppe der Monosaccharide, zu den Hexosen der allgemeinen Formel $C_6H_{12}O_6$. In einer vorläufigen Betrachtung haben wir bereits gesehen, daß nach der *Le Bel-van't Hoff*schen Regel 16 isomere Verbindungen denkbar sind. Von diesen kommen für uns nur die Mannose, die Glukose, die Galaktose und die Fruktose in Betracht. Bevor wir auf diese Zuckerarten näher eintreten, sollen hier einige der wichtigsten Reaktionen der Zucker im allgemeinen erörtert werden, soweit sie für das Verständnis des physiologischen Verhaltens der verschiedenen Zuckerarten in Betracht kommen.

Die einfachen Zucker sind entsprechend ihrer Aldehyd- resp. Ketonnatur sehr leicht oxydierbar. Sie reduzieren deshalb beim Erwärmen in alkalischer Lösung Metalloxyde. Auf dieser Eigenschaft beruht ein Teil der qualitativen und auch quantitativen Methoden des Zuckernachweises, so die *Trommer*sche, die *Fehling*sche, die *Böttcher*sche Probe.

Beim Erhitzen einer Lösung von Zucker z. B. in Natronlauge tritt Zersetzung ein (*Moore*sche Probe). Die Flüssigkeit färbt sich braun, es entstehen Milchsäure, Brenzkatechin, Ameisensäure und andere Stoffe.

Wird zu $^1/_2$ cm^3 einer verdünnten wässerigen Traubenzuckerlösung ein Tropfen einer 10%igen Lösung von α-Naphtol in azetonfreiem Alkohol und nun 1 cm^3 konzentrierter Schwefelsäure vorsichtig und langsam zugesetzt, so wird die Berührungsschicht rotviolett. Beim Umschütteln nimmt das ganze Gemisch diese Farbe an. Diese Reaktion (*Molisch*' Reaktion), die zum Zuckernachweis in Proteïnen etc. oft verwendet wird, beruht auf der Bildung von Furfurol aus Zucker unter der Einwirkung der Schwefelsäure.

Wird eine Zuckerlösung eingedampft und weiter erhitzt oder Zucker direkt erhitzt, so tritt vor der Verkohlung ein charakteristischer Geruch auf. Die gebildete Masse nennt man Karamel.

Eine wichtige und für die Erforschung der Zuckerarten so bedeutungsvoll gewordene Reaktion ist die Vereinigung vieler Zuckerarten mit den Hydrazinen in essigsaurer Lösung unter Wasseraustritt zu Hydrazonen. Die wichtigste dieser Verbindungen ist die mit Phenylhydrazin.[1]) Wird eine ungefähr 10%ige wässerige Lösung z. B. von Traubenzucker mit einer Auflösung von Phenylhydrazin in verdünnter Essigsäure versetzt und dann 10—15 Minuten auf dem Wasserbade gekocht, dann scheiden sich bald feine gelbe Nadeln ab, deren Zusammensetzung die Formel $C_{18}H_{22}N_4O_4$ entspricht. Diese Verbindung heißt Glukosazon.[2]) Sie ist entstanden durch Zusammentritt von einem Molekül Zucker und zwei Molekülen Phenylhydrazin, und zwar vollzieht sich diese Reaktion in zwei Phasen. Zunächst verbindet sich der Zucker mit einem Molekül der Base zu einem Hydrazon der Formel:

$$CH_2(OH)[CH(OH)]_3CHOH.COH + C_6H_5NH-NH_2 =$$
$$CH_2(OH)[CH(OH)]_3\underbrace{.CH}_{*}(OH).CH = N-NH.C_6H_5 + H_2O.$$

[1]) *Emil Fischer:* Verbindungen des Phenylhydrazins mit den Zuckerarten. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. **17**. S. 579. 1884. Jg. **20**. S. 821. 1887.

[2]) Entsprechend spricht man von Galaktosazon, Arabinosazon, Xylosazon, Maltosazon etc. etc.

Da diese Verbindung in Wasser sehr leicht löslich ist, kommt diese Phase der Reaktion beim Traubenzucker nicht zur Beobachtung.[1]) Beim Erwärmen mit überschüssigem Phenylhydrazin tritt nun an der mit einem * bezeichneten Alkoholgruppe eine eigenartige Oxydation ein. Es wird diese Gruppe vorübergehend in Carbonyl verwandelt, und dieses fixiert dann ein zweites Molekül Phenylhydrazin:

$$\begin{array}{l} CH_2\ (OH)\ [CH\ (OH)]_3 . \overset{}{C} - CH \\ \qquad\qquad\qquad\quad C_6H_5 . HN . \overset{\|}{N} \quad \overset{\|}{N} . NH . C_6H_5 \end{array}$$

Wie wir bald sehen werden, besitzt der Fruchtzucker, die Fruktose, keine Aldehyd-, sondern eine Ketongruppe und hat folgende Struktur:

$$\begin{array}{c} CH_2OH \\ | \\ CO \\ | \\ OH-CH \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ H-C-OH \\ | \\ CH_2OH \end{array}$$

Hier erfolgt nun die genannte Reaktion in umgekehrter Reihenfolge, wie die folgenden Formeln zeigen:

$$\begin{array}{l} CH_2(OH) . [CH(OH)]_3 . C - \underbrace{CH_2(OH)}_{*} \\ \qquad\qquad\qquad C_6H_5 . HN . \overset{\|}{N} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} CH_2OH . [CH(OH)]_3 . C - CH \\ \qquad\qquad C_6H_5HN . \overset{\|}{N} \quad \overset{\|}{N} . NH . C_6H_5 \end{array}$$

Schließlich resultiert somit dasselbe Glukosazon, wie das beim Traubenzucker erhaltene.

Alle natürlichen und künstlichen Zucker, welche die *Fehling*sche Lösung reduzieren (mit Einschluß von Milchzucker und der Maltose), geben die genannte Reaktion. Die erhaltenen Produkte sind sehr charakteristisch und zur Erkennung und Abscheidung von Zuckern das wertvollste Hilfsmittel, das wir besitzen.

Eine sehr wichtige Eigenschaft der natürlichen Zucker ist bereits erwähnt, nämlich ihre optische Aktivität. Auf ihr beruhen quantitative Bestimmungsmethoden und gründete sich ursprünglich ein Einteilungsprinzip. So wurde der rechtsdrehende Traubenzucker als d-Glukose und der linksdrehende Fruchtzucker, der dementsprechend auch Lävulose genannt wurde, als l-Fruktose aufgeführt. *Emil Fischer* schlug dann vor, diese Bezeichnungen in anderem Sinne zu verwenden und durch die Vorzeichen die

[1]) Sie läßt sich hingegen bei der Mannose leicht isolieren, weil diese ein in Wasser sehr schwer lösliches Phenylhydrazon bildet.

Zusammengehörigkeit bestimmter Gruppen hervorzuheben. Aus diesem Grunde wird die Fruktose als d-Fruktose bezeichnet und so ihre nahe Verwandtschaft zur d-Glukose, dem Traubenzucker zum Ausdruck gebracht.

Die biologisch interessanteste Reaktion auf Zucker ist ihre Gärungsfähigkeit durch bestimmte Fermentorganismen. So spalten verschiedene Hefearten Traubenzucker in Alkohol und Kohlensäure (Alkoholgärung):

$$C_6H_{12}O_6 = 2\,C_2H_5OH + 2\,CO_2.$$

Andrerseits zersetzt ihn das Bacterium lactis in Gärungsmilchsäure (Milchsäuregärung):

$$C_6H_{12}O_6 = 2\,C_3H_6O_3.$$

Schließlich zerfällt der Traubenzucker unter der Einwirkung von bestimmten Mikroben in Buttersäure, Kohlensäure und Wasserstoff (Buttersäuregärung):

$$C_6H_{12}O_6 = C_4H_8O_2 + 2\,CO_2 + 2\,H_2.$$

Es soll an dieser Stelle auf diese Prozesse nicht näher eingegangen werden. Wir werden noch Gelegenheit haben, in ausführlicherer Weise zu zeigen, wie sehr die sterische Konfiguration des einzelnen Zuckers von Einfluß auf die Gärfähigkeit ist, und wie *Emil Fischer*[1]) gerade mit Hilfe dieser Reaktion und der sich ergebenden Resultate zu Fragestellungen und Schlußfolgerungen gekommen ist, welche für die Biologie von weittragendster Bedeutung geworden sind, und die das Fundament unserer ganzen Kenntnis der Fermentreaktionen abgegeben haben.

Es erübrigt nun noch, einige Beziehungen der Zucker zu zwei Klassen von Verbindungen zu erörtern, nämlich zu den Reduktionsprodukten der Zucker, den zugehörigen Alkoholen und den Oxydationsprodukten, den zugehörigen Säuren. Die ersteren Beziehungen ergeben sich ohne weiteres aus folgender Übersicht. Die Dextrose ist der Aldehyd des Sorbits, die Mannose der Aldehyd des Mannits, die Galaktose der Aldehyd des Dulcits und die Fruktose das Keton des Mannits. Durch Oxydation erhält man:

aus Traubenzucker zunächst die einbasische Glukuronsäure, bei weiterer Oxydation die zweibasische Zuckersäure;

aus Mannose die einbasische Mannonsäure und daraus die zweibasische Mannozuckersäure;

aus Galaktose die einbasische Galaktonsäure und dann die zweibasische Schleimsäure.

Ganz anders verhält sich bei der Oxydation die Fruktose. Bei den eben angeführten Zuckern, die man als Aldosen der Ketose Fruchtzucker gegenüberstellen kann, entstehen Säuren mit der Kohlenstoffzahl des Ausgangsmaterials. Die Fruktose hingegen zerfällt bei der Oxydation in kohlenstoffärmere Produkte.

---

[1]) *Emil Fischer:* Bedeutung der Stereochemie für die Physiologie. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 26. S. 60. 1898/99.

Die genannten Reaktionen sind natürlich nicht nur den Hexosen eigen, auch den einfachen und höheren Monosacchariden entspricht ein Alkohol und eine ein- und zweibasische Säure. So z. B. den Biosen:

Alkohol:	Zucker:	Einbasische Säure:	Zweibasische Säure:
CH_2OH	COH	$COOH$	$COOH$
|	|	|	|
CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	$COOH$
Glykol	Glykolose (Glykolaldehyd)	Glykolsäure	Oxalsäure

den Triosen:

CH_2OH	COH	$COOH$	$COOH$
|	|	|	|
$CHOH$	$CHOH$	$CHOH$	$CHOH$
|	|	|	|
CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	$COOH$
Glyzerin	Glyzerose (Glyzerinaldehyd)	Glyzerinsäure	Tartronsäure

den Tetrosen:

CH_2OH	COH	$COOH$	$COOH$
|	|	|	|
$CHOH$	$CHOH$	$CHOH$	$CHOH$
|	|	|	|
$CHOH$	$CHOH$	$CHOH$	$CHOH$
|	|	|	|
CH_2OH	CH_2OH	CH_2OH	$COOH$
d- und l-Erythrit	d- und l-Erythrose	Erythritsäure	Die vier Weinsäuren.

Der Erythrit ist schon 1852 von *Lamy* in der Alge Protococcus vulgaris aufgefunden worden. Er ist optisch inaktiv.

Aus der Gruppe der schon behandelten Pentosen ist in dieser Beziehung hervorzuheben, daß der Arabinose der Alkohol Arabit entspricht und die beiden Säuren Arabonsäure und l-Trioxyglutarsäure, der Xylose der Alkohol Xylit und ebenfalls zwei Säuren. Während diese genannten Alkohole und Säuren bis jetzt in der Natur nicht aufgefunden sind, kennen wir von dem nur synthetisch dargestellten Zucker der Pentosereihe der Ribose den zugehörigen Alkohol, den Adonit, der in optisch inaktiver Form aus Adonis vernalis gewonnen worden ist.

Von den mehr als sechs Kohlenstoffatome enthaltenden Zuckern, die einstweilen nur synthetisch dargestellt sind, sind bei den Heptosen die zugehörigen Alkohole, der Perseit und der Volemit, in der Natur aufgefunden. Ersterer findet sich in den unreifen Samen, Blättern und dem Perikarp von Persea gratissima, letzterer ist in Lactarius volemus enthalten und in neuerer Zeit aus den Rhizomen mehrerer Primulaarten dargestellt worden.

Von den vier oben angeführten Hexosen der Dextrose, der Galaktose, der Fruktose und der Mannose kommen nur die drei ersteren im tierischen Organismus vor. Die d-Mannose findet sich nur im Pflanzenreich, und zwar einesteils als solche (z. B. im Saft von Amorphophallus Konjako (Japan]), dann in glykosidartiger Bindung (so zerfällt die Strophantobiose in d-Mannose und Rhamnose), und schließlich in größter Verbreitung als anhydridartige Kondensationsprodukte der sogenannten Mannane.

Die Ketohexose dieser Gruppe, die Fruktose, hat ihre Verbreitung ebenfalls im Pflanzenreich, und zwar gleichfalls frei und gebunden. In ersterer Form ist sie selten rein, meist mit anderen Zuckern gemischt, Bestandteil vieler Früchte. Fruktose entsteht ferner bei der Hydrolyse vieler Pflanzenstoffe, so des Inulins, dem Reservestoff der Wurzelknollen von Dahlien, der Helianthus-, Topinambur-, Alant- und Atractylisarten etc.

Am wichtigsten ist ihr Vorkommen mit dem Traubenzucker zusammen im Rohrzucker, bei dessen Hydrolyse 1 Molekül Glukose und 1 Molekül Fruktose entsteht. Dieses Gemisch führt den Namen Invertzucker.

Unter den Produkten des Tierreiches ist der Fruchtzucker nicht häufig gefunden worden. Im Honig kommt er stets neben Glukose vor. Nach reichlichem Genuß von Früchten kann im Harn zuweilen Fruktose auftreten. In seltenen Fällen ist sie in größeren Mengen im diabetischen Harn aufgefunden worden. Ob Fruktose sich auch normalerweise in den tierischen Geweben findet, ist recht zweifelhaft.[1])

Die hervorragendste Rolle von allen Monosacchariden im tierischen Organismus spielt unzweifelhaft die Glukose, der Traubenzucker. Er bildet die Form, in der die Kohlehydrate ganz allgemein zur Resorption und Assimilation gelangen. Als Traubenzucker wird wohl die Hauptmasse der Kohlehydrate von Organ zu Organ, von den Reservestätten zu den Verbrauchsstätten befördert. Die Glukose findet sich stets im Blute, und zwar in ganz bestimmten Mengen. Der Gehalt des Blutes an Traubenzucker schwankt unter normalen Verhältnissen nur innerhalb ganz geringer Grenzen. Er beträgt durchschnittlich 0·05—0·1% bei verschiedenen Tierarten.[2]) Genau sind diese Zahlen nicht, denn die Glukose ist nicht die einzige Zuckerart des Blutes. Dagegen ist die Angabe, daß der Traubenzucker im Blute zum größten Teil und vielleicht sogar vollständig in gebundener Form ent-

---

[1]) Vgl. *O. Adler* und *R. Adler:* Die Fällbarkeit der Kohlehydrate durch Bleiessig im normalen und pathologischen Harn. *Pflügers* Archiv. Bd. **110.** S. 99. 1905. — *C. Neuberg* und *H. Strauss:* Über Vorkommen und Nachweis von Fruchtzucker in den menschlichen Körpersäften. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. **36.** S. 233. 1902. — *Rudolf Ofner:* Einwirkung von sekundären asymmetrischen Hydrazinen auf Zucker. Monatshefte für Chemie. Bd. **25.** S. 1153. 1904 und Bd. **26.** S. 1165. 1905. Ferner: Über den Nachweis von Fruchtzucker in menschlichen Körpersäften. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. **45.** S. 359, 1905.

[2]) Vgl. die Vorlesung über das Blut.

halten sei, nicht richtig, wie neuerdings *Asher* und *Rosenfeld*[1]) nachgewiesen haben. Die Glukose des Blutes diffundiert durch eine Pergamentmembran, und zwar auch dann, wenn als Außenflüssigkeit durch Hefe zuckerarm gemachtes Blut verwendet wird. Glukose ist auch in einzelnen Organen (Muskeln) aufgefunden worden. Es ist oft schwer zu entscheiden, ob der nachgewiesene Traubenzucker als solcher präformiert war, oder aber, ob er sekundär aus höher molekularen Zuckern durch Fermenthydrolyse hervorgegangen ist. Der normale menschliche Harn enthält oft Glukose, jedoch in sehr kleinen Quantitäten. In größeren Mengen kann er nach sehr kohlehydratreicher Kost (speziell nach Einführung großer Traubenzuckermengen) auftreten. Man spricht in diesen Fällen von einer alimentären Glukosurie.[2])

Ausscheidung größerer Zuckermengen im Harn sind nach Einführung zahlreicher chemischer Substanzen in den tierischen Organismus beobachtet worden, so von Strychnin, Curare, Phosphor etc.

Am meisten Interesse erregt die durch Phloridzin erzeugte Glukosurie, allgemein unter dem Namen Phloridzin-Diabetes bekannt. Das Phloridzin[3]) ist ein Glukosid, das aus der Wurzelrinde des Apfel-, Birn-, Kirschen- und Pflaumenbaumes gewonnen wird und bei seiner Hydrolyse Dextrose und Phloretin liefert.

$$C_{21}H_{24}O_{10} + H_2O = C_6H_{12}O_6 + \underbrace{C_{15}H_{14}O_5}_{\text{Phloretin}}$$

Letzteres zerfällt wieder in Phloroglucin und Phloretinsäure:

$$C_{15}H_{14}O_5 + H_2O = \underbrace{C_6H_3(OH)_3}_{\text{Phloroglucin}} + \underbrace{C_9H_{10}O_3}_{\text{Phloretinsäure}}.$$

Wir werden an anderer Stelle auf diese künstlich erzeugten Glukosurien eingehen.

Glukosurie wurde ferner von *F. Hofmeister*[4]) beobachtet, wenn er hungernden, sehr herabgekommenen Hunden Stärke verabreichte. Von *R. Böhm* und *F. A. Hoffmann*[5]) wird das Auftreten von größeren Mengen Zucker im Harn von Katzen beschrieben, die gefesselt und durch Umhüllung vor Abkühlung geschützt worden waren. Auch durch Kältereiz kann Glukosurie erzeugt werden.

---

[1]) *Leon Asher* und *R. Rosenfeld:* Über das physikalisch-chemische Verhalten des Zuckers im Blute. Zentralbl. f. Physiologie. Bd. **19.** S. 449. 1905.

[2]) Es sei an dieser Stelle bezüglich der Zuckerbestimmungen im Harn auf die Arbeit von *Eduard Pflüger, Bernhard Schöndorff* und *Friedrich Wenzel:* Über den Einfluß chirurgischer Eingriffe auf den Stoffwechsel der Kohlehydrate und die Zuckerkrankheit (*Pflügers* Archiv. Bd. **105.** S. 121. 1904) hingewiesen. Es ist besonders hervorzuheben, daß z. B. Chloroform in alkalischer Lösung gekocht ein starkes Reduktionsvermögen zeigt.

[3]) *J. S. Stass:* Chemische Untersuchungen über das Phloridzin. *Liebigs* Annalen, Bd. **30.** S. 192. 1840.

[4]) *F. Hofmeister*: Über Resorption und Assimilation der Nährstoffe. Archiv für experim. Path. und Pharmak. Bd. **26**, S. 355. 1890.

[5]) *R. Böhm* und *F. A. Hoffmann:* Beiträge zur Kenntnis des Kohlehydratstoffwechsels. Archiv f. experim. Path. und Pharmak. Bd. **8.** S. 271 und 375. 1878.

Im Pflanzenreich ist der Traubenzucker sehr verbreitet, teils als solcher, teils in mächtigen Ablagerungen als Reservestoff in Form von Stärke, teils als Gerüstsubstanz in Form der verschiedenartigsten Zellulosearten. Endlich ist die Glukose am Aufbau einer großen Zahl von Glukosiden beteiligt.

Als letztes Glied dieser Reihe haben wir noch die Galaktose zu betrachten. Sie ist in freiem Zustande bis jetzt mit Sicherheit nicht nachgewiesen worden. Sie findet sich als Bestandteil mancher pflanzlicher Glukoside, so z. B. des Digitonins, des Sapotoxins etc.

Andrerseits kennt man auch zahlreiche polymere Verbindungen der Galaktose, sogenannte Galaktane, die zum Teil bei der Hydrolyse ausschließlich Galaktose liefern, zum Teil daneben auch andere Zuckerarten.

Im tierischen Organismus ist die Galaktose hauptsächlich in Form von Milchzucker und ferner bei der Hydrolyse des Cerebrons (vgl. S. 21) nachgewiesen worden. Über die Bildung der Galaktose respektive des Milchzuckers wissen wir noch wenig. Es sind, wie erwähnt, im Pflanzenreich Galaktose liefernde höhere Zuckerarten wohl bekannt, es ist jedoch sehr fraglich, ob ein direkter Zusammenhang zwischen der Nahrungsgalaktose und der Galaktose des Milchzuckers existiert. Wir werden bei der Besprechung des letzteren auf diesen Punkt zurückkommen.

An dieser Stelle sollen zwei Verbindungen eingeschaltet werden, welche in innigster Beziehung zur Glukose stehen. Es sind dies die d-Glukuronsäure und das Glukosamin.

Die Glukuronsäure ist ein Derivat der Glukose. Dies hatten *O. Schmiedeberg* und *Hans Meyer*[1]) bereits vermutet, indem sie erkannten, daß diese Verbindung den Charakter einer Säure, eines Aldehyds und eines mehrwertigen Alkohols in sich vereinigt. Bewiesen wurde diese Annahme jedoch erst durch die Überführung der Glukuronsäure in d-Zuckersäure durch *Thierfelder*[2]) und vor allem durch ihre Synthese von der d-Zuckersäure aus (*E. Fischer* und *Piloty*[3]). Durch letztere war auch die Konfiguration festgestellt. Sie ergibt sich aus folgender Übersicht:

COH	CO OH	COH
|	|	|
HC OH	HC OH	HC OH
|	|	|
HO CH	HO CH	HO CH
|	|	|
HC OH	HC OH	HC OH
|	|	|
HC OH	HC OH	HC OH
|	|	|
CH_2 OH	CO OH	CO OH
d-Glukose	d-Zuckersäure	d-Glukuronsäure

[1]) *O. Schmiedeberg* und *Hans Meyer:* Über Stoffwechselprodukte nach Kampferfütterung. Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 3. S. 422. 1879.

[2]) *H. Thierfelder:* Untersuchungen über die Glukuronsäure. Ebenda. Bd. 11. S. 389. 1887.

[3]) *Emil Fischer* und *Oskar Piloty:* Reduktion der Zuckersäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. 24. S. 521. 1891.

Die Glukuronsäure selbst kristallisiert nicht, wohl aber das durch Kochen einer Lösung von Glukuronsäure zu erhaltende Lakton, **Glukuron** genannt, $C_6 N_8 O_6$.

$$\underbrace{COH - CHOH - CH - CH.OH.CH.OH - CO}_{O}$$

Die Glukuronsäure kommt in freiem Zustand im tierischen Organismus nicht vor, im Pflanzenreich ist sie mit Sicherheit überhaupt noch nicht festgestellt. Sie findet sich in kleinen Mengen stets im Harn, ferner im Blut und in der Leber.[1]) Überall, wo sie bis jetzt nachgewiesen wurde, fand sie sich in esterartiger Kuppelung mit verschiedenartigen Verbindungen, aus denen die Glukuronsäure durch hydrolisierende Agentien dargestellt werden kann. Im normalen Harn findet man **Phenol-**, **Indoxyl-** und **Skatoxylglukuronsäure**. Diese Paarlinge treten an Bedeutung weit hinter die schon seit langem bekannten Verbindungen der Glukuronsäure mit den verschiedenartigsten dem Körper zugeführten Substanzen zurück. Die Glukuronsäure paart sich mit Gliedern der aliphatischen (mit Alkoholen, Aldehyden, Ketonen etc.) und der aromatischen Reihe. Am bekanntesten sind von den letzteren die Verbindungen mit **Kampfer** und **Chloral**. Die Zahl der beobachteten gepaarten Glukuronsäuren ist eine sehr große.[2]) Nach ihrem ganzen Verhalten kann man sie als Glukoside betrachten.

Bis jetzt ist immer noch nicht klar entschieden, in welcher Weise die Glukuronsäure entsteht. Wir wissen auch nichts über die normalerweise gebildete Menge, denn höchstwahrscheinlich wird sie im Organismus weiter oxydiert, wenn keine zu ihrer Bindung fähigen Produkte vorhanden sind. Am nächsten liegend erscheint auf den ersten Blick die Entstehung aus **Glukose**. Eine direkte Umwandlung ist jedoch, wie *Emil Fischer*[3]) betont hat, schwer verständlich. Es ist nicht recht einzusehen, weshalb die Oxydation an der primären Alkoholgruppe und nicht vielmehr an der leicht oxydablen Aldehydgruppe einsetzt. *Emil Fischer* nimmt deshalb an, daß zunächst bei der Einführung von Substanzen, wie Kampfer etc. intermediär eine Bindung zwischen diesem und Traubenzucker entsteht, wodurch dann die Aldehydgruppe des Zuckers vor der Oxydation geschützt wird. Aus diesem Zwischenprodukt würde dann durch Oxydation der freien primären Alkoholgruppe der Glukuronsäurepaarling entstehen.

---

[1]) *Paul Meyer* und *Carl Neuberg:* Über den Nachweis gepaarter Glukuronsäuren und ihr Vorkommen im normalen Harn. Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. **29**. S. 256. 1900. — *Paul Meyer:* Über eine bisher unbekannte reduzierende Substanz des Blutes. Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. **32**. S. 518. 1901. — *R. Lépine* und *Boulud:* Über die Zucker des Blutes. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. T. **133**. S. 138. 1901 und Über die Bestimmung der Zucker im Blute. Ebenda. T. **134**. S. 398. 1902. — Die Glukuronsäure des Blutes. T. **141**. S. 453. 1905.

[2]) Namentlich *Hildebrandt* hat in den letzten Jahren eine sehr große Zahl dieser Verbindungen studiert. Vergleiche die übersichtliche Darstellung in der schon erwähnten Zusammenfassung von *Carl Neuberg* (Pentosen und Glukuronsäure, l. c.).

[3]) *Emil Fischer* und *O. Piloty:* Reduktion der Zuckersäure, l. c.

Thierfelder[1]) hat die Aufmerksamkeit auf eine andere Quelle der Glukuronsäure hingelenkt, indem er nachwies, daß hungernde Kaninchen nach Einführung von Kampfer und Chloralhydrat im Harn die entsprechenden gepaarten Glukuronsäuren ausscheiden. Der Schluß lag damals nahe, die entstandene Glukuronsäure von zersetztem Eiweiß abzuleiten. Nach den neueren Untersuchungen über die Zuckervorräte des hungernden Organismus, vor allem an Glykogen, sind alle derartigen Schlüsse zweifelhaft geworden. Übrigens fällt die ganze Frage nach der Bildung von Glukuronsäure aus Eiweiß mit der Frage nach der Entstehung von Kohlehydraten aus den Proteïnen zusammen. Wir werden an anderer Stelle auf dieses Problem ausführlich eingehen. Dagegen verdient eine Beobachtung von *Salkowski* und *Neuberg*[2]) hier angeführt zu werden. Sie fanden, daß die Glukuronsäure bei intensiver Fäulnis unter Abspaltung von Kohlensäure in die Aldopentose l-Xylose übergeht.

d-Glukuronsäure	l-Xylose
COH	COH
HCOH	HCOH
HOCH	HOCH
HCOH	HCOH
HCOH	H_2COH
COOH	

Der l-Xylose sind wir bereits begegnet. Sie findet sich im Nukleoproteïd des Pankreas und der Leber und ist vielleicht überhaupt ausschließliche Organpentose des tierischen Organismus. Die beobachtete Umwandlung verknüpft die Aldohexose Glukose mit der Aldopentose Xylose. Es ist wohl denkbar, daß in ähnlicher Weise im Organismus die Bildung der Xylose sich vollzieht. Einstweilen wissen wir jedoch nichts Genaueres über diese Prozesse, und ebensowenig ist uns die Bildungsstätte der Glukuronsäure bekannt. Höchst wahrscheinlich ist sie nicht auf ein einzelnes Organ beschränkt.[3])

Die Glukuronsäure ist als ein Schutzstoff des Organismus gegen die Wirkung verschiedenartiger, teils im Körper entstehender, teils in den Körper von außen her eingeführter Stoffe auf die Körperzellen zu betrachten. Dadurch, daß sie mit diesen sich kuppelt, werden sie unschädlich gemacht. Wir werden später noch andere Verbindungen (Glykokoll, Schwefelsäure) kennen lernen, welche dieselbe Aufgabe erfüllen. Es handelt sich fast stets um Körper, die

---

[1]) *H. Thierfelder:* Über die Bildung von Glukuronsäure beim Hungertier. Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. **10**. S. 163. 1886.

[2]) *E. Salkowski* und *Carl Neuberg:* Die Verwandlung von d-Glukuronsäure in l-Xylose. Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. **36**. S. 261. 1902.

[3]) *Julius Pohl:* Über Synthesenhemmung durch Diamine. Archiv für experim. Path. und Pharmakol. Bd. **41**. S. 97. 1898.

der Organismus nicht durch direkte Oxydation zerstören kann. Die Glukuronsäure verbindet sich entweder direkt mit den Giftstoffen, d. h. ohne daß diese weiter verändert werden. Dies ist z. B. der Fall mit Verbindungen, die eine Hydroxylgruppe besitzen. So erscheint eingeführtes Trimethylkarbinol, $(CH_3)_3C.OH$[1]), im Harn als gepaarte Glukuronsäure wieder:

$$(CH_3)_3.COH + C_6H_{10}O_7 = (CH_3)_3.CO.C_6H_9O_6 + H_2O.$$

Viele Verbindungen sind zur direkten Kuppelung mit der Glukuronsäure nicht geeignet. Sie werden deshalb vom Tierkörper, sei es durch Reduktion, sei es durch Oxydation, sei es durch Hydratation oder die beiden letzteren Prozesse zusammen vorbereitet. So werden z. B. Chloralhydrat[2]) und Butylchloralhydrat[3]) reduziert. Ersteres geht hierbei in Trichloräthylalkohol über, und dieser wird dann mit Glukuronsäure gepaart im Harn ausgeschieden. Man nennt die so gebildete Verbindung Urochloralsäure.

$$Cl_3C.CH\langle{}^{OH}_{OH} + 2H = Cl_3C.CH_2OH + H_2O$$

$$Cl_3C.CH_2OH + C_6H_{20}O_7 = Cl_3C.CH_2O.C_6H_9O_6 + H_2O.$$

Einer vorläufigen Oxydation unterliegt z. B. das o-Nitrotoluol[4]), das im Organismus des Hundes zu Nitrobenzylalkohol oxydiert wird:

$$NO_2.C_6H_4.CH_3 + O = NO_2.C_6H_4.CH_2OH$$

$$NO_2.C_6H_4.CH_2OH + C_6H_{10}O_7 = NO_2.C_6H_4.CH_2O.C_6H_9O_6 + H_2O.$$

Viele Kampferarten werden ebenfalls vor der Kuppelung oxydiert.

In anderen Fällen lagert der tierische Organismus den Giftstoffen Wasser an, gleichzeitig kann auch Oxydation eintreten. So wird z. B. das Thujon in Thujonhydrat[5]) verwandelt und dann an Glukuronsäure gebunden.

$$OC_{10}H_{17}OH + C_6H_{10}O_7 = OC_{10}H_{17}O.C_6H_9O_6 + H_2O.$$

Camphen[6]) geht in Camphenglykol über:

$$C_{10}H_{16} + O + H_2O = HO.C_{10}H_{16}.OH.$$

Wie die mitgeteilten Gleichungen zeigen, ist das Grundprinzip der Kuppelung in allen Fällen dasselbe, nur daß in dem einen Falle der ein-

[1]) *Thierfelder* und *J. v. Mering:* Das Verhalten tertiärer Alkohole im Organismus. Zeitschrift für physiolog. Chemie. Bd. **9**. S. 511. 1885.

[2]) *v. Mering:* Über das Verhalten des Chloralhydrats und Butylchloralhydrats im Organismus. Zeitschrift für physiolog. Chemie. Bd. **6**. S. 480. 1882. Vgl. auch *J. v. Mering* und *Musculus:* Über einen neuen Körper im Chloralharn. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. **8**. 662. 1875.

[3]) *Külz:* Über die Schicksale des Chloralhydrats und Butylchloralhydrats im Tierkörper. *Pflügers* Archiv. Bd. **28**. 506. 1882 und Darstellung und Kenntnis der Urochloralsäure. Ebenda. Bd. **33**. 221. 1883.

[4]) *Jaffé:* Zur Kenntnis der synthetischen Vorgänge im Tierkörper. Zeitschrift für physiolog. Chemie. Bd. **2**. 47. 1878/79 und Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. **12**. 1092. 1878.

[5]) *Emil Fromm* und *Hermann Hildebrandt:* Über das Schicksal zyklischer Terpene und Kampfer im tierischen Organismus. Zeitschrift für physiolog. Chemie. Bd. **33**. 579. 1901.

[6]) *Emil Fromm, Hermann Hildebrandt* und *Paul Clemens:* Über das Schicksal zyklischer Terpene und Kampfer im tierischen Organismus. Zeitschrift für physiolog. Chemie. Bd. **37**. 189. 1902/03.

geführte Giftstoff direkt zur Verbindung mit Glukuronsäure (resp. mit Traubenzucker [siehe oben]) geeignet ist, während in anderen Fällen diese Bindung erst durch weitere Eingriffe von seiten des tierischen Organismus ermöglicht wird.[1])

Eine ganz andere Stellung als die Glukuronsäure nimmt das d-Glukosamin ein. Es ist zuerst in großen Mengen aus dem Chitin der Hummerschalen gewonnen worden[2]) und später, wie bereits angeführt, in Mucinsubstanzen und auch als Spaltungsprodukt von Eiweißkörpern gefunden worden. Die Konstitution des Glukosamins ist neuerdings von *Emil Fischer* und *Hermann Leuchs*[3]) aufgeklärt worden. Es ist als ein Derivat des Traubenzuckers oder der d-Mannose zu betrachten, in dem das in der α-Stellung befindliche Hydroxyl durch Amid ersetzt ist. Seine Konfigurationsformel ist folgende:

$$\begin{array}{cccccccc} & & H & & H & & OH & \\ & & | & & | & & | & \\ CH_2(OH) & — & C & — & C & — & C & .\,CH(NH_2).COH. \\ & & | & & | & & | & \\ & & OH & & OH & & H & \end{array}$$

Das Glukosamin ist eine sehr interessante Verbindung. Sie vermittelt den Übergang zu den Oxy-α-aminosäuren, denen wir bald als Spaltprodukte der Proteïne begegnen werden, und so schlägt das Glukosamin gewissermaßen eine Brücke von den Kohlehydraten zu den Eiweißkörpern. Über die physiologische Bedeutung des Glukosamins wissen wir vorläufig noch nichts. Es findet sich übrigens in den genannten Substanzen wohl nicht in freiem Zustande, sondern in polymerer Form, entweder allein oder mit anderen Zuckern zusammen.

Endlich ist noch ein Aminozucker zu erwähnen, dem wir bereits begegnet sind, nämlich das von *Schulz* und *Ditthorn* aufgefundene Galaktosamin, das einen Bestandteil des Glukoproteïds der Eiweißdrüse des Frosches darstellt. Seine Konstitution ist noch nicht aufgeklärt.

---

[1]) Eine übersichtliche Zusammenfassung dieser Vorgänge findet sich bei *Emil Fromm:* Die chemischen Schutzmittel des Tierkörpers bei Vergiftungen. Straßburg. Verlag von *Karl J. Trübner.* 1903 (S. 20—24).

[2]) *Ledderhose:* Über Chitin und seine Spaltprodukte. Zeitschr. für physiolog. Chemie. Bd. **2.** S. 213. 1878/79 und über Glukosamin. Ebenda. Bd. **4.** S. 139. 1880. Vgl. auch *H. Steudel:* Eine neue Methode zum Nachweis von Glukosamin und ihre Anwendung auf die Spaltprodukte der Mucine. Ebenda. Bd. **34.** 353. 1902.

[3]) *Emil Fischer* und *Hermann Leuchs:* Synthese des Serins, der l-Glukosaminsäure und anderer Oxyaminosäuren. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. **35.** S. 3787. 1902. — Synthese des d-Glukosamins. Ebenda. Jg. **36.** S. 24. 1903.

Vorlesung III.

Kohlehydrate.

II.

Polysaccharide.

Die Polysaccharide oder zusammengesetzten Zucker, zu deren Betrachtung wir uns jetzt wenden wollen, kann man, wie bereits angeführt, auffassen als Glukoside der Zucker selbst, d. h. sie sind aus einfachen Zuckern unter Wasseraustritt entstanden und lassen sich unter der Wirkung hydrolysierender Agentien (Chemikalien, Fermente) umgekehrt unter Wasseraufnahme in die einzelnen Komponenten, d. h. einfachen Zucker, spalten. Wir hatten bei der Betrachtung der Monosaccharide oft Gelegenheit, auf die große Verbreitung dieser komplizierten Zucker hinzuweisen, denn die besprochenen einfachen Zucker kommen in der Natur zum Teil ausschließlich in dieser Form vor. Biologisch nimmt diese Gruppe eine eigenartige Stellung ein. Die tierischen und pflanzlichen Organismen stapeln ihre Vorräte an Kohlehydraten in dieser Form auf. Andrerseits sind viele Vertreter dieser Klasse als Zwischenprodukte zwischen den komplizierteren und einfachen Zuckerarten aufzufassen und verdanken ihre Bildung einer stufenweise vor sich gehenden Hydrolyse. Im Mittelpunkt aller dieser Umwandlungsprozesse stehen im tierischen Organismus im wesentlichen die Hexosen, speziell der Traubenzucker, sei es, daß ein kompliziertes Zuckermolekül, z. B. die Stärke, zerfällt, sei es, daß ein solches gebildet wird, z. B. das Glykogen. Im pflanzlichen Organismus liegen die Verhältnisse zum Teil ähnlich, nur treten hier, wie bereits erwähnt, die Zucker der Fünfkohlenstoffreihe mehr in den Vordergrund. Es ist jedoch noch nicht entschieden, ob auch hier die einfachen Pentosen eine so zentrale Stellung im ganzen Kohlehydratstoffwechsel einnehmen wie die Hexosen bei den tierischen Organismen, denn bis jetzt sind die Pentosen fast nur in Form der Polysaccharide (Pentosane etc.) bekannt, über deren Entstehungsweise unsere Kenntnisse noch recht dürftig sind.

Die Gruppe der Polysaccharide zerfällt je nach der Zahl der an ihrem Aufbau beteiligten Zuckermoleküle in Di-, Tri-, Tetrasaccharide etc. und die eigentlichen Polysaccharide.

Die Disaccharide[1]) bestehen aus zwei anhydridartig verknüpften Molekülen der einfachen Zucker. Dieser Auffassung entspricht die empirische Formel:

$$C_{12}H_{22}O_{11} = (C_6H_{12}O_6)_2 - H_2O \quad \text{oder} \quad C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O = 2(C_6H_{12}O_6).$$

Sie entsprechen in ihrem Verhalten den Monosacchariden. Eine Ausnahme macht in einem Punkte der Rohrzucker, indem er in alkalischer Lösung Metalloxyde nicht reduziert, während die übrigen Disaccharide noch ganz den Charakter der Aldehydalkohole zeigen. Diese Ausnahme des Rohrzuckers ist auf eine eigenartig geschützte Lage seiner Aldehyd- und Ketongruppe zurückgeführt worden.

In diese Gruppe gehören teils in der Natur fertig vorkommende, teils erst durch Spaltung aus höher molekularen Zuckern gewonnene Zuckerarten. Von besonderer Wichtigkeit sind der Rohrzucker, der Milchzucker und die Maltose, während eine größere Anzahl von Vertretern dieser Gruppe nach Vorkommen und Bedeutung von beschränkterem Interesse sind. Es wären zu erwähnen die zuerst im Mutterkorn aufgefundene Trehalose, die aus der Gentianose durch teilweise Hydrolyse mittelst Invertin oder sehr verdünnter Schwefelsäure gewonnene Gentiobiose, ferner die Cellose (Cellobiose), die zur Cellulose in demselben Verhältnis stehen soll wie die Maltose zur Stärke, bis jetzt aber im Pflanzenreich nicht aufgefunden worden ist. Eine Hexobiose, die Melibiose, entsteht bei der gemäßigten Inversion der Melitriose oder Raffinose, sei es durch verdünnte Säuren, sei es durch gewisse Hefearten.

Bevor wir auf die oben erwähnten wichtigsten Disaccharide näher eingehen, müssen wir kurz noch auf zwei auf eigenartige Weise erhaltene Hexobiosen eingehen, nämlich auf die Isomaltose und die Isolaktose. Erstere wurde von *Emil Fischer*[2]) aus Traubenzucker bei der Einwirkung von kalter rauchender Salzsäure erhalten, andrerseits soll sie auch durch Abbau aus Stärke neben der Maltose entstehen. Es darf jedoch nicht verschwiegen werden, daß der Nachweis der Isomaltose in fast allen Fällen ein durchaus ungenügender war, so daß wir über die Rolle der Isomaltose

---

[1]) Es sind hier nur die „Hexobiosen" berücksichtigt, d. h. die aus zwei Molekülen Hexosen bestehenden Disaccharide. Es gibt offenbar auch aus Zuckern mit niederer Kohlenstoffzahl bestehende „Biosen". Dahin gehört z. B. die Glyko-Apiose, die aus der β-Oxymethyl-Tetrose Apiose und Glukose aufgebaut ist und aus dem Glukosid der Petersilie Apiin gewonnen wurde. Ferner ist zu erwähnen die aus Strophantin hergestellte Manno-Rhamnose.

[2]) *Emil Fischer:* Synthese einer neuen Glukobiose. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. 23. S. 3687. 1890, und über Isomaltose. Ebenda. Jg. 28. S. 3024. 1895.

Vgl. über die ersten Versuche, aus Glukose kompliziertere Zucker darzustellen: *M. Musculus:* Sur la dextrine. Bull. de la Soc. de chimie. T. 18. p. 66. 1872.

beim Ab- und Aufbau der Kohlehydrate im pflanzlichen und namentlich im tierischen Organismus nichts aussagen können, zumal, wie es scheint, die Bezeichnung Isomaltose für recht verschiedene Produkte verwendet worden ist. Die Isomaltose erregte das Interesse der Biologen in besonderem Maße, als es im Jahre 1898 *A. C. Hill*[1]) gelang, sie aus Traubenzucker mit Hilfe der Maltoglukase der Hefe und auch durch die sog. Taka-Diastase aus Aspergillus oryzae zu gewinnen. *Hill* hatte die Enzyme zu konzentrierten Traubenzuckerlösungen zugesetzt und damit gezeigt, daß die Fermentreaktion in gewissem Sinne ein reversibler Prozeß ist.[3]) *Hill* selbst hatte das entstandene Produkt als Maltose angesprochen. *Emmerling*[2]) wies jedoch nach, daß hauptsächlich Isomaltose vorlag. Wir werden auf diese Synthese durch Fermente und die biologische Bedeutung dieser Versuche noch eingehend zurückkommen.[3])

Eine ganz ähnliche Stellung nimmt die Isolaktose ein, die nach *Emil Fischer* und *E. F. Armstrong*[4]) unter dem Einflusse der Lakto-Glykase des Kefirs aus einem Gemenge von d-Glukose und d-Galaktose entsteht.

Von weittragendster Bedeutung für den Pflanzen- und Tierorganismus ist der Rohrzucker[5]), auch Saccharose oder Saccharobiose genannt. Er spielt als Reservestoff bei wohl allen Phanerogamen eine wichtige Rolle und findet sich in seiner Hauptmenge vor allem, ganz entsprechend seiner Funktion, in nicht chlorophyllhaltigen Geweben abgelagert, in kleineren Mengen ist er jedoch in allen Pflanzenteilen aufgefunden worden. In größeren Massen begegnet man dem Rohrzucker in den Stengeln der Zuckerhirse und des Zuckerrohres, ferner im Safte einiger Palmenarten, im Saft des Zuckerahorns, der Birke, des Johannisbrotbaumes etc. Erhebliche Mengen von Rohrzucker finden sich auch in den reifen Früchten und Blättern zahlreicher Gewächse. Von ganz hervorragender Bedeutung für die Gewinnung des Rohrzuckers ist, wie bekannt, die Zuckerrübe geworden, die neben dem Zuckerrohr die Hauptquelle des Handelsproduktes darstellt.

Im tierischen Organismus ist der als Nahrungs- und Genußmittel so wichtige Rohrzucker bis jetzt mit Sicherheit nicht nachgewiesen worden. Sicher spielt er im intermediären Stoffwechsel keine Rolle. Dies geht schon daraus hervor,

---

[1]) ***Arthur Croft Hill:*** Umkehrbare Zymohydrolyse. Journal Chem. Society. **73.** 634. 1898. — Vgl. ferner Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. **34.** 1380. 1901 und Proceedings of the Chemical Soc. **19.** 99. 1901. Ferner: Takadiastase und umkehrbare Fermentwirkung. Proceedings of the Chem. Society. **17.** 184. 1901.

[2]) ***O. Emmerling:*** Synthetische Wirkung der Hefemaltase. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. **34.** 600 und 2206. 1901.

[3]) Vgl. Vorlesung: Fermente.

[4]) ***Emil Fischer*** und ***E. Frankland Armstrong:*** Synthese einiger neuer Disaccharide. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. **35.** S. 3144. 1902.

[5]) ***E. Schulze*** und ***S. Frankfurt:*** Über die Verbreitung des Rohrzuckers in den Pflanzen, über seine physiologische Rolle und über lösliche Kohlehydrate, die ihn begleiten. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. **20.** 511. 1895.

daß intravenös eingeführter Rohrzucker nicht verwertet, sondern unverändert im Harn ausgeschieden wird. Damit der tierische Organismus ihn verwenden kann, muß er im Verdauungstraktus hydrolytisch gespalten werden.[1])

Der Rohrzucker entspricht, wie bereits *Liebig* im Jahre 1834 nachwies, in seiner Zusammensetzung der Formel $C_{12}H_{22}O_{11}$. Er zerfällt unter der Einwirkung von hydrolytischen Agentien (Chemikalien, Fermenten) in je ein Molekül d-Fruktose und ein Molekül d-Glukose. Da in diesem Spaltungsgemisch die d-Fruktose stärker nach links dreht, als die d-Glukose nach rechts, dreht das Produkt nach links, d. h. in entgegengesetztem Sinne wie der Rohrzucker, der rechts dreht. Man nennt aus diesem Grunde das durch Spaltung des Rohrzuckers entstehende Gemisch der beiden Hexosen Invertzucker und den ganzen Prozeß Inversion.[2]) Seine Bildung ist zuerst 1830 von *Dubrunfaut*[3]) beobachtet worden. Gemische von Frucht- und Traubenzucker sind übrigens in der Natur sehr verbreitet (Honig, Früchte etc.).

Ebenso, wie das eben besprochene Disaccharid, kommt der Milchzucker, auch Laktose oder Laktobiose genannt, als solcher in der Natur vor und ist schon 1615 von *Fabricio Bartoletti* in der „Encyclopaedia dogmatica“ beschrieben und 1700 von *Testi* und 1715 von *Vallisneri* in der Schrift „De praestantia lactis“ als ein neu entdecktes Arzneimittel verkündet worden. Der Milchzucker findet sich in wechselnden Mengen in der Milch aller Säugetiere. Bei Wöchnerinnen tritt er oft in geringen Mengen im Harn[4]) auf. Bei Kühen ist er gleichfalls einige Tage vor und nach der Geburt im Urin gefunden worden. Wird das Säugen abgebrochen, so wird gleichfalls Milchzucker durch die Nieren ausgeschieden. Eingehende Studien über die Herkunft des Milchzuckers der Milch hat in neuester Zeit *Ch. Porcher*[5]) ausgeführt. Er fand, daß nach Exstirpation der Brustdrüsen bei säugenden Ziegen und Kühen bald eine starke Vermehrung des Zuckers im Blute auftritt. Zugleich erscheint im Harne Glukose. Diese Versuche machen es sehr wahrscheinlich, daß der Milchzucker erst

---

[1]) *Claude Bernard:* Leçons sur le Diabète. S. 249. 1877. — *Fritz Voit:* Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Zuckerarten im menschlichen Organismus nach subkutaner Injektion. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. Bd. **58**. S. 523. 1897.

[2]) Dieser Ausdruck wird auch ganz allgemein für die hydrolytische Spaltung der zusammengesetzten Kohlehydrate in einfache Zucker gebraucht.

[3]) *Dubrunfaut:* Note sur les glucoses. Comptes rend. de l'Acad. des Sciences. **25**. 308. 1847. — Mémoire sur les sucres. Ebenda. **29**. 51. 1849. — Note sur le sucre interverti. Ebenda. **42**. 901. 1856.

[4]) Vgl. *Franz Hofmeister:* Über Laktosurie. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. **1**. 101. 1877/78. — *P. Kaltenbach:* Kurze Mitteilung über Laktosurie der Wöchnerinnen. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. **2**. 360. 1878/79. — *F. A. Lemaire:* Über das Vorkommen von Milchzucker im Harn bei Wöchnerinnen. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. **21**. 442. 1995/96.

[5]) *Ch. Porcher:* Der Ursprung des Milchzuckers. Über die Exstirpation der Brustdrüsen bei säugenden Weibchen. Comptes rend. de l'Acad. des Sciences. **141**. 73. 1905. — Ursprung der Laktose. Einfluß von Glukoseeinspritzungen bei säugenden Ziegen. Ebenda. **141**. S. 467. 1905.

in der Brustdrüse, und zwar anscheinend aus Glukose allein gebildet wird und nicht aus der Glukose und der Galaktose der Nahrung.

Im Pflanzenreiche ist der Milchzucker bis jetzt nicht aufgefunden worden.[1])

Bei der hydrolytischen Spaltung zerfällt der Milchzucker unter Wasseraufnahme in je ein Molekül Glukose und ein Molekül Galaktose. Bei der Oxydation mit Salpetersäure erhält man aus ihm Schleimsäure $COOH . (CHOH)_4 . COOH$..

Eine ganz andere Stellung als die beiden eben besprochenen Disaccharide nimmt die Maltose, auch Maltobiose, Ptyalose, Cerealose genannt[2]), ein. Sie ist ein Abbauprodukt der Stärke, ein Zwischenprodukt, das meist sofort weiter gespalten wird. Man trifft die Maltose zwar im Pflanzenorganismus ab und zu in kleinen Mengen an, es dürfte sich jedoch auch hier um vorübergehende Produkte des Kohlehydratstoffwechsels handeln. Neuere Untersuchungen machen es wahrscheinlich, daß die Maltose auch in glukosidartiger Form im Pflanzenreich sich findet.

In tierischen Organen (Leber, Blut etc.) ist Maltose wiederholt aufgefunden worden, jedoch stets in kleinen Mengen und außerdem war in vielen Fällen der Nachweis kein einwandfreier. Die wichtigste Bildung der Maltose ist die durch enzymatische Spaltung aus Stärke.

Schon im Jahre 1785 beobachtete *Irvine* und 1815 *Kirchhoff*[3]), daß Malzauszug Stärke abbaut. Der hierbei entstehende Zucker ist zuerst von *Dubrunfaut*[4]) (1822) erkannt worden. Das im Malz enthaltene wirksame Prinzip, die sogenannte Diastase, wurde von *Payen* und *Persoz*[5]) isoliert. Die Stärke zerfällt nun nicht einfach in Maltosemoleküle, sondern es entstehen neben diesem Zucker eine große Zahl anderer Produkte. Der ganze Prozeß der Auflösung der Stärke unter der Wirkung der Diastase und ihre Spaltung ist Gegenstand zahlloser Studien gewesen. Es sind eine große Anzahl von Zwischenprodukten isoliert und mit besonderen Namen belegt worden. Es hat vorläufig keinen Zweck, alle beschriebenen Umwandlungsprodukte anzuführen, da ihre Entstehungsart und namentlich ihre Einheitlichkeit sich vorläufig nicht feststellen läßt. Es hat dies seinen Grund darin, daß wir nichts über die Einheitlichkeit des Ausgangsmateriales, die Stärke selbst, wissen, und noch weniger über diejenige der Diastase unterrichtet sind.

Der Malzdiastase in ihrer Wirkung entsprechende Fermente sind im Pflanzenreich außerordentlich verbreitet und spielen im Kohlehydratstoffwechsel der Pflanzen eine große Rolle. Sie geben die großen Reservevorräte, die unlösliche Stärke, dem Stoffwechsel der Pflanze wieder zurück.

---

[1]) Die Angaben *Bouchardats* über den Befund von Milchzucker in der reifen Frucht von Achras sapota ist noch unbestätigt. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **73**. 462. 1871.

[2]) Auch Malzzucker genannt.

[3]) *Kirchhoff: Schweiggers* Journ. Bd. **15**. S. 389.

[4]) *Dubrunfaut:* Annales de chimie et de physique. Bd. **3**. S. 21 und 178.

[5]) *Payen* und *Persoz:* Ebenda. **2**. S. 53, 56, 73 und 337.

Auch der tierische Organismus enthält Fermente, welche die Stärke lösen und „verzuckern“ und auch bei diesem Prozeß entsteht ganz analog, wie eben beschrieben, als Zwischenprodukt Maltose, die dann weiter in zwei Moleküle Traubenzucker zerfällt. Wir werden an anderer Stelle uns eingehend mit diesen Umwandlungen zu beschäftigen haben. Erwähnt sei nur, daß beim Abbau des tierischen Reservekohlehydrats, des Glykogens, Maltose ebenfalls beobachtet worden ist.

Genauer bekannt sind noch Polysaccharide mit drei und vier anhydridartig verknüpften Zuckermolekülen, während bei den noch komplizierter zusammengesetzten Zuckerarten uns vorläufig jeder Einblick in die an ihrem Aufbau beteiligte Zahl von Zuckermolekülen fehlt. Wir kennen ein Trisaccharid, an dessen Aufbau zwei Pentosen und eine Hexose beteiligt sind, es ist dies die Rhamninose, die bei der Zersetzung eines in den Früchten von Rhamnus infectoria enthaltenen Glukosids, des Xanthorhamnins erhalten worden ist. Bei der Hydrolyse zerfällt sie in zwei Moleküle Rhamnose und ein Molekül d-Glukose. Verbreiteter sind im Pflanzenreich die aus drei Hexosen bestehenden Trisaccharide. Zu erwähnen ist die Raffinose (Melitriose, Gossypose), die in verschiedenen Pflanzen, so auch in der Zuckerrübe sich findet. Auch ein Tetrasaccharid ist bekannt, nämlich die Stachyose (Manna-Tetrasaccharid), die zuerst aus den Mutterlaugen der Eschenmanna gewonnen wurde. Mit verdünnten Mineralsäuren zerfällt sie unter Wasseraufnahme in 1 Molekül d-Fruktose, 1 Molekül d-Glukose und 2 Moleküle d-Galaktose.

Die höheren Polysaccharide sind bis jetzt nach ihrem Aufbau wenig aufgeklärt. Wir wissen nur, daß aus ihnen bei der vollständigen Hydrolyse als letzte Produkte Monosaccharide übrig bleiben. Über die Zahl der am Aufbau beteiligten Moleküle einfacher Zucker wissen wir nichts Sicheres. Man hat den verschiedenartigsten, dieser großen Gruppe angehörenden Körpern die gemeinsame Formel $(C_6H_{10}O_5)x$ gegeben, womit man andeuten will, daß diese Verbindungen aus x Molekülen anhydridartig verknüpften einfachen Zuckern bestehen. Man hat oft versucht, das Molekulargewicht verschiedener Vertreter dieser Gruppe festzustellen. Die erhaltenen Werte weichen weit voneinander ab. So ist für die Stärke z. B. aus solchen Bestimmungen die Formel $C_{18}H_{30}O_{15}$ und andrerseits $C_{360}H_{600}O_{300}$ berechnet worden! Wir werden derselben Erscheinung bei der Besprechung der Molekulargröße der Proteïne begegnen.

Es gehören zu dieser Gruppe von Polysacchariden die folgenden Körper: Stärke, Inulin, Dextrine, Zellulose, Gummiarten, Pflanzenschleime, Glykogen. Sie sind (eine Ausnahme macht vielleicht das Glykogen) alle nur im amorphen Zustande bekannt. Zum Teil lösen sie sich in Wasser ganz auf, zum Teil quellen sie nur und zum Teil zeigen sie gar keine Veränderung. Ihre Lösungen, die nicht süß schmecken, sind optisch aktiv. Im allgemeinen diffundieren sie nicht durch Pergament, und sind deshalb auch Saccharokolloide genannt worden. Sie sind indifferent und gehen z. B. mit Phenylhydrazin keine Verbindung ein. Sie reduzieren

— eine Ausnahme machen die Dextrine — Metalloxyde in alkalischer Lösung nicht.

Nach ihrer biologischen Bedeutung sind die zu diesen höheren Polysacchariden gerechneten Verbindungen recht verschieden. So werden wir in der Stärke und dem Glykogen, welche auch, um ihre gemeinsame Bedeutung zum Ausdruck zu bringen, als pflanzliches und tierisches Glykogen bezeichnet werden, die wichtigsten Reservestoffe der Kohlehydratgruppe im Tier- und Pflanzenreich kennen lernen. Auch das Inulin gehört hierhin. Eine ganz andere Rolle spielen die zahlreichen Gummi- und Schleimstoffe der Pflanzen. Sie dienen offenbar, wenigstens zum Teil, zum Verschluß von Wunden und entsprechen dem Wundsekret der Tiere. Wieder eine ganz andere Bedeutung haben die unter dem Namen Zellulose zusammengefaßten Stoffe. Sie finden sich in der Pflanzenwelt in größter Verbreitung und bilden ganz allgemein deren Zellhautgerüst, wenigstens gilt dies von den Moosen und Farnen an durch die ganze Reihe der Phanerogamen, während die Untersuchungen bei den Bakterien, Pilzen und Algen nicht zu eindeutigen Resultaten geführt haben.[1]) Eine eigenartige Stellung nehmen die Dextrine ein, die sicher nicht als einheitliche Verbindungen aufgefaßt werden dürfen, sondern offenbar ein sehr kompliziertes Gemisch darstellen. Sie sind als Abbauprodukte zu betrachten und entstehen, wie wir bereits gesehen haben, aus der Stärke.

Wenden wir uns nach dieser kurzen Betrachtung zu den einzelnen Vertretern dieser Klasse. Scharf abgegrenzt gegen die übrigen höheren Polysaccharide ist durch ihr ganzes Verhalten die Zellulose. Sie ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln (Wasser, Alkohol, Äther etc., verdünnten Säuren und Alkalien) gänzlich unlöslich. Man kennt überhaupt nur ein Lösungsmittel für Zellulose. Es ist dies Kupferoxydammoniak (*Schweitzer*sches Reagens). Wird Zellulose mit starker Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur aufbewahrt, so bilden sich zunächst Schwefelsäureester der Zellulose. Erst wenn die mit Wasser verdünnte Lösung gekocht wird, erhält man Traubenzucker. Die Zellulose findet sich fast ausschließlich im Pflanzenreich. Im Tierreich ist sie bis jetzt nur in der Schale der Tunicaten einwandfrei nachgewiesen worden.[2]) Übrigens finden sich in den Zellwänden der Pflanzen nicht nur in die Gruppe der Zellulose gehörende Zucker, sondern auch komplizierte Kohlehydrate, die bei ihrer Hydrolyse nicht nur Traubenzucker, ja zum Teil überhaupt keine Glukose, sondern auch andere Zuckerarten (Arabinose, Xylose) etc. liefern. Diese Substanzen nennt *E. Schulze*[3]) allgemein Hemizellulosen. Am Aufbau

---

[1]) Über die chemische Zusammensetzung der Zellmembranen bei verschiedenen Kryptogamen, vgl. *Karl Müller:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. **45**. 265. 1905.

[2]) *C. Schmidt:* Journ. f. prakt. Chemie. Bd. **38**. S. 433. 1846. — *Franchimont:* Über Kohlehydrate. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. **12**. S. 1938. 1879. — *Winterstein:* Zur Kenntnis des Tunicins. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. **26**. 362, 1893.

[3]) *E. Schulze, E. Steiger* und *W. Maxwell:* Zur Chemie der Pflanzenzellmembranen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. **14**. 227. 1890. — *E. Schulze:* Ebenda. Bd. **16**. 387. 1892.

der Zellwände nehmen ferner die Pentosane, bei deren Hydrolyse ausschließlich Pentosen entstehen, einen hervorragenden Anteil.

Bekanntlich zeigen die Zellwände mit dem Alter bestimmte Veränderungen, die sich zunächst rein äußerlich durch ihre größere Festigkeit bemerkbar machen. Man spricht von Verholzung. Dieser Prozeß ist schon längst Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen, ohne daß es indessen gelungen wäre, ihn völlig aufzuklären. *Erdmann*[1]) läßt das „Holz" aus Zellulose hervorgehen, indem er annimmt, daß dieses mit anderen Stoffen (vielleicht aromatischen[2]) Verbindungen eingeht.

Aus den Zellmembranen verschiedener Gewebskomplexe (Mark-, Holz- und Rindenparenchym) gehen auch die Gummiarten hervor. Sie sind im Pflanzenreich außerordentlich verbreitet und liefern beim Abbau mit verdünnten Mineralsäuren gewöhnlich Galaktose und Arabinose. Natürlich darf auch diese Gruppe nicht als eine einheitliche aufgefaßt werden. Bekannt sind der Gummi arabicum und der Kirschgummi. Hierher gehört auch der aus ostasiatischen Algen gewonnene Agar-Agar, der als Nährboden für Bakterienkulturen von so großer Bedeutung geworden ist. Hierher sind auch die in der Pflanzenwelt so sehr verbreiteten Pflanzenschleime zu rechnen, die von den Gummisubstanzen sich dadurch unterscheiden, daß sie in Wasser nicht oder nur teilweise löslich sind.

Wir kommen nun zu denjenigen Gliedern der Kohlehydrate, welche der pflanzliche und tierische Organismus vorübergehend aus dem allgemeinen Stoffwechsel ausschaltet, um sich ihrer im gegebenen Momente durch Rückverwandlung in einfachere Zucker zu bedienen. Wir sind bereits einem wichtigen Reserve-Kohlehydrat der Pflanzen begegnet, nämlich dem Rohrzucker. Eine mindestens ebenso wichtige Rolle spielt in dieser Beziehung die Stärke[3]) (Amylum), die in Samen, Wurzeln, Knollen, Zwiebeln, in den Markstrahlen der Bäume im Winter (speziell der in dieser Jahreszeit ihrer Blätter beraubten Vegetationen) etc. zum Teil in großen Lagern im Pflanzenreiche verbreitet ist. Der Gehalt an Stärke kann bis 80% des Trockengewichtes erreichen. Das Amylum findet sich in Form eigenartiger, geschichteter Körner von verschiedener Größe abgelagert. Die Schichtung ist der Ausdruck ihres allmählichen Wachstums. Von kaltem Wasser wird die Stärke kaum verändert, in warmem quillt sie unter bedeutender Wasseraufnahme bald auf. Die Stärkekörner platzen schließlich. Man erhält den sog. Kleister. Dieser reduziert Metalloxyde in alkalischer Lösung nicht. Sehr rasche Quellung erhält man bei gewöhnlicher Temperatur in konzentrierten wässerigen Metallsalzlösungen. Auch mit verdünnten

---

Bd. **19**. 38. 1894. — Zur Kenntnis der chemischen Zusammensetzung der Pflanzenzellmembranen. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. **22**. 1192, 1889. Jg. **24**. 2277. 1891.

[1]) *Julius Erdmann:* Über die Konstitution des Tannenholzes. *Liebigs* Annalen. Suppl. 5. 223. 1867.

[2]) Vgl. *Viktor Grafe:* Untersuchungen über die Holzsubstanz vom chemisch-physiologischen Standpunkte. Monatshefte für Chemie. Bd. 25. 987. 1904.

[3]) Vgl. *Horace P., Brown* und *John Herm.:* Beiträge zur Geschichte der Stärke und der Verwandlungen derselben. *Liebigs* Annalen. Bd. **199**. 165. 1879.

Alkalien bildet die Stärke in kurzer Zeit Kleister. Eine bekannte Reaktion auf Stärke ist die indigoblaue Färbung mit Jodlösungen in Gegenwart von Jodwasserstoff. Diese Farbe ist nur in der Kälte beständig, erscheint jedoch beim Erkalten wieder. Eine Menge verschiedenartiger Stoffe (Alkali, SO_2, As_2O_3 etc.) hemmen den Eintritt der Reaktion. Es geben nun nicht alle Stärkearten mit Jod eine blaue Farbe, es gibt solche, welche sich rotbraun färben; wieder andere zeigen eine weinrote Farbe usw.

Einstweilen wissen wir noch wenig über die Bedeutung dieser verschiedenen Färbungen; soviel ist sicher, daß man die „Stärke" nicht als ein einheitliches chemisches Individuum auffassen darf. Der Begriff „Stärke" umfaßt eine große Gruppe von Stoffen mit ähnlichen physikalischen und auch chemischen Eigenschaften, die namentlich durch ihre gemeinsame biologische Bedeutung eine Einheit bilden. Man hat einen Einblick in den Aufbau der Stärkearten durch deren Abbau zu gewinnen gesucht. Beim Sieden mit verdünnten Säuren erhält man Glukose. Läßt man die Säure in der Kälte einwirken oder doch nur unter mäßiger Erwärmung, so erhält man Hydratationsprodukte, die man ganz allgemein als „lösliche Stärke" bezeichnet. Durch wochenlange Einwirkung von verdünnten kalten Mineralsäuren oder einstündiges Stehenlassen mit 4%iger Schwefelsäure bei 80° erhält man das sog. Amylodextrin und bei weiterer Hydrolyse aus diesem die sog. Dextrine und bei vollständigem Abbau, wie schon erwähnt, Traubenzucker. Wir haben bereits bei der Besprechung der Maltose erwähnt, daß eine solche Auflösung des Stärkemoleküls auch durch Fermente erfolgt, die den allgemeinen Namen diastatische Fermente erhalten haben. Es war auch dort bereits erwähnt worden, daß wir vorläufig nicht imstande sind, uns aus der großen Zahl der in der Literatur verzeichneten und mit besonderen Namen belegten Zwischenprodukte bei der stufenweisen Hydrolyse ein Bild vom Aufbau der Stärke zu machen. Wir müssen uns vorläufig mit der Vorstellung begnügen, daß das Amylum eine große Zahl anhydridartig verknüpfter Traubenzuckermoleküle enthält und unter Wasseraufnahme stufenweise in kleinere Moleküle und schließlich in den Grundkomponenten, die Glukose zerfällt. Wir werden später sehen, daß bei den Proteïnen ganz ähnliche Verhältnisse vorliegen. Es entsprechen die lösliche Stärke, das Amylodextrin, die Dextrine etc. den Albumosen und Peptonen und die einfachsten Bausteine, die Traubenzuckermoleküle den Aminosäuren. Dieselbe Analogie ergibt sich auch mit den Fetten, nur daß bei diesen die Verhältnisse einfacher liegen.

Bei der Besprechung des Fruchtzuckers sind wir einem Reservekohlehydrat begegnet, das seiner ganzen biologischen Bedeutung nach der Stärke vollkommen entspricht, nämlich dem Inulin. Es findet sich in den Wurzeln von Inula Helenium, den Knollen von Dahlien etc. und unterscheidet sich von der Stärke vor allem dadurch, daß es bei der totalen Hydrolyse nicht Glukose, sondern Fruktose liefert. Das Inulin ist außerdem in warmem Wasser ohne Kleisterbildung löslich. Mit Jod färbt es sich gelb. Diastatische Fermente greifen es nicht an.

Endlich ist in vielen Flechten, speziell im isländischen Moos eine Stärkeart beobachtet worden, die sich mit Jod gleichfalls gelb färbt, in heißem Wasser sich löst und bei der totalen Aufspaltung Glukose liefert. Es ist dies das Lichenin, das vom diastatischen Ferment auch nicht angegriffen werden soll.

Außer diesen Reservekohlehydraten der Pflanzen kennt man noch eine Reihe anderer, so das Amylan, Lavosin, Cerosin, Secalin, die sich in den Getreidesamen finden. Diese Stoffe geben beim Abbau teils Glukose, teils Fruktose. Im Nährgewebe von Lupinus luteus ist ein in diese Gruppe gehörendes Kohlehydrat gefunden worden, das nur Galaktose liefert. Es ist dies der Galaktit. In der Klasse der Gramineen, Palmen, Liliaceen, Amaryllidaceen, Iridaceen, aber auch vieler Dikotyledonen spielt die sogenannte Reservezellulose eine Rolle. Man bezeichnet mit diesem Namen Reservekohlehydrate, die als feste Ablagerungen an den Zellhäuten des Samennährgewebes erscheinen.

Als eine besondere Klasse von Kohlehydraten aus dieser Gruppe pflegt man allgemein die Dextrine aufzuführen. Sie sind, wie erwähnt, als Abbauprodukte aufzufassen und stellen offenbar ein Gemisch von Verbindungen mit ganz verschiedenem Molekulargewicht dar. Sie bilden nur ein Durchgangsstadium von „Reservekohlehydraten“ zum „Stoffwechselkohlehydrat“. Sie zerfallen bei weiterer Hydrolyse schließlich in Glukosemoleküle.

Dieselbe Rolle, wie für die Pflanze die Stärke, spielt für den tierischen Organismus das Glykogen. Seine Entdeckung verdanken wir dem französischen Forscher *Claude Bernard*[1]), der schon im Jahre 1848 den hohen Gehalt der Leber an Zucker entdeckte und fand, daß sie erst nach langem Hungern zuckerfrei wird. Wenige Jahre später glückte *Claude Bernard* auch der Nachweis, daß der beobachtete Zucker in der Leber nicht unmittelbar als solcher vorhanden ist, sondern erst allmählich aus einer Vorstufe entsteht. Er stellte fest, daß die einem eben getöteten Hunde entnommene Leber nach der Ausspülung des Blutes und längerer Durchleitung (40 Minuten) von Wasser keinen Zucker mehr an die Spülflüssigkeit abgibt. Auch konnte durch Auskochen eines Leberstückchens kein Zucker erhalten werden. Wohl aber ließ sich dieser in reichlicher Menge nachweisen, wenn die Leber z. B. 24 Stunden gelegen hatte. Dies brachte *Claude Bernard* auf den Gedanken, daß in der Leber eine Substanz vorhanden sei, die in Wasser sich schwer löst und unter der Mitwirkung der Lebersubstanz Zucker liefert, und zwar muß diese „lebend“ sein, wie der folgende Versuch zeigt. Wurde nach dem vollständigen Auswaschen der

---

[1]) Vgl. *Claude Bernard* u. *Barreswil:* Compt. rend. de l'Ac. des Sciences. **27**. 514. 1848. Eine ausgedehnte Studie über das Glykogen verdanken wir *E. F. W. Pflüger:* Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit. 2. Aufl. Bonn. Martin Hager. 1905 und *Max Cremer:* Physiologie des Glykogens. Ergebnisse der Physiologie (Asher & Spiro). Jg. **1**. S. 803. 1902. Wiesbaden. Verlag von J. F. Bergmann. Eine vollständige Zusammenstellung der Arbeiten von *Claude Bernard* findet sich in: L'oeuvre de Claude Bernard. Paris. J. B. Baillière et Fils.

Leber die eine Hälfte gekocht, so zeigte es sich, daß dieses Leberstück keinen Zucker mehr bildete, wohl aber der andere nicht gekochte Teil. *Claude Bernard* hat aber nicht nur die Entstehung des Zuckers aus einer offenbar kompliziert gebauten Vorstufe verfolgt, sondern es ist ihm auch gelungen, diese darzustellen.[1]) Seine von ihm angewandte Methode zur Darstellung des Glykogens ist in ihren Grundzügen heute noch dieselbe. Sie beruht auf der Eigenschaft, daß Alkohol aus einer alkalischen Lösung der Organe das Glykogen fällt. Durch Wiederholung der Auflösung in Kalilauge und Fällung mit Alkohol kann das Rohglykogen gereinigt werden. *August Kekule*[2]) hat das Glykogen nach der oben angegebenen Methode stickstoff- und aschefrei dargestellt.

Wir werden später noch ausführlicher erkennen, daß dem großen Forscher *Claude Bernard* nicht nur das Verdienst zukommt, das Glykogen entdeckt, sondern auch dessen biologische Bedeutung klar erkannt zu haben.

Das Glykogen steht nicht nur nach seiner Funktion als Reservekohlehydrat der Stärke sehr nahe, sondern auch nach seinem Aufbau. Es ist jedoch nicht identisch mit Stärke, sondern unterscheidet sich von dieser scharf. Wie den übrigen Gliedern dieser Gruppe von komplizierteren Kohlehydraten, kommt auch ihm die allgemeine Formel $(C_6H_{10}O_5)x$ zu. Es stellt ein feines, weißes und amorphes Pulver dar. Es ist geruch- und geschmacklos. Über sein Molekulargewicht wissen wir nichts.[3]) Es quillt in kaltem Wasser und löst sich scheinbar auf. Die Lösung zeigt hierbei deutliche Opaleszenz. Daß eine wirkliche Lösung nicht eingetreten ist, beweist der Umstand, daß das Glykogen nicht diffundierbar ist. Außerdem hat neuerdings *Gatin-Grużewska*[4]) gezeigt, daß in Wasser gelöstes Glykogen gegenüber dem elektrischen Strome ganz wie ein Kolloid sich verhält, es wandert zur Anode. Das Glykogen dreht nach rechts. Seine Lösung färbt sich mit Jod je nach der Konzentration gelbbraun, rotbraun bis tiefrot. Kupferoxydhydrat hält es in alkalischer Lösung gelöst, es reduziert dasselbe jedoch nicht.[5])

Ganz analog wie die übrigen Polysaccharide zerfällt auch Glykogen beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren in seine einfachsten Bausteine, und zwar entsteht ausschließlich Traubenzucker. Der Abbau kann auch hier stufenweise vor sich gehen, wie bei der Stärke. Es entstehen auch hier ganz ähnliche Produkte. Auch durch diastatische Fermente wird Gly-

---

[1]) *Claude Bernard:* Leçons sur la Physiologie et la Pathologie du Système nerveux. V. **1**. S. 467. 1857. Vgl. auch Gazette médicale. 28. III. 1857.

[2]) *August Kekule:* Pharmazeutisches Zentralblatt. S. 300. 1858.

[3]) *Z. Gatin-Grużewska:* Wanderung des Glykogens unter dem Einfluß des elektrischen Stromes. *Pflügers* Archiv. Bd. **103**. S. 287. 1904.

[4]) *Z. Gatin-Grużewska:* Das Molekulargewicht des Glykogens. *Pflügers* Archiv. Bd. **103**. 282. 1904.

[5]) Bezüglich der außerordentlich wichtigen quantitativen Bestimmung des Glykogens vgl. *Pflüger:* l. c. S. 61 u. 67 u. ff.

kogen angegriffen. Von Abbauprodukten sind Dextrine und Maltose mit Sicherheit nachgewiesen. Im übrigen liegen die Verhältnisse genau so wie bei der Stärke, indem wir vorläufig auch hier bei den höher molekularen Verbindungen (Dextrinen) keine Garantie für deren Einheitlichkeit haben, ebensowenig, wie wir wissen, ob das Glykogen selbst ein einheitliches chemisches Individuum darstellt. Wir wissen auch noch nicht mit genügender Schärfe, ob das Glykogen hier in den Geweben abgelagert ist, oder ob nicht vielmehr wenigstens ein Teil gebunden vorkommt.

Das Glykogen ist im gesamten Tierreich sehr verbreitet und findet sich in den verschiedenartigsten Geweben.[1]) Eine Hauptablagerungsstätte ist die Leber. In dieser findet es sich in der Zellsubstanz eingelagert. Der Kern bleibt stets frei von Glykogen. Der Glykogengehalt ist sehr abhängig vom Ernährungszustand des Tieres. Die Leber enthält dieses Polysaccharid bereits in frühen Entwicklungsstadien [2]), wenn auch in geringen Mengen. Es ist auch in den diesem Organ nach ihrer Funktion und Bau entsprechenden Organen vieler Wirbellosen aufgefunden worden, so bei Krebsen, Mollusken etc.

Eingehende Studien sind namentlich über die Verteilung des Glykogens in der Leber von Gastropoden gemacht worden. Es zeigte sich, daß der Glykogengehalt dieses Organs ganz von denselben Verhältnissen abhängig ist wie bei den Wirbeltieren. Bei Limax und Helix konnte nach 20—21 Tagen das ganze Glykogen zum Verschwinden gebracht werden. Nach der Fütterung trat im Verlauf von 9—10 Stunden wieder Glykogen auf. Es wird zunächst in der Bindesubstanz abgelagert und dann erst in dem Epithel der Leber. Beim Hungern verschwindet letzteres zuerst. Bei den Gastropoden ist die Leber der Hauptstapelplatz des Glykogens. Alle übrigen Organe kommen als Ablagerungsstätten kaum in Betracht.

Auch bei anderen niederen Organismen außer den Mollusken und Gastropoden ist Glykogen recht verbreitet. So wies schon *Claude Bernard* Glykogen in Fliegenlarven, den Raupen mancher Insekten, in Regenwürmern, Bandwürmern etc. nach. Andere Autoren fanden es bei Echinodermen, Holothurien, Polypen, Schwämmen etc.

Auch bei Protozoen (Vorticellen, Opalinen, Chilodon, Amöben, Rhizopoden), ferner bei Pilzen [3]) ist Glykogen nachgewiesen worden. Eingehend

---

[1]) Vgl. bezüglich des mikrochemischen Nachweises des Glykogens *Dietrich Barfurth:* Vergleichende histochemische Untersuchungen über das Glykogen. Archiv für mikroskopische Anatomie. Bd. **25**. S. 259. 1885 und *Edgar Gierke:* Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels. Habilib.-Schrift. G. Fischer. Jena. 1905.

[2]) *E. Pflüger:* Über den Glykogenhalt der fötalen Leber. *Pflügers* Archiv. Bd. **95**. 19. 1901 und Glykogengehalt der fötalen Leber und die Jodreaktion des Glykogens. Ebenda. Bd. **102**. 305. 1904.

[3]) *Errera:* Das Epiplasma der Ascomyceten und das Glykogen der Pflanzen. Brüssel. 1882 und Comptes rend. de l'Acad. des Sciences. **101**. 253. 1885.

untersucht ist von *Clautrian*[1]) und *Arthur Harden* und *William John Young*[2]) der Gehalt der Hefe an Glykogen.

Der Nachweis des Glykogens ist nicht in allen Fällen einwandfrei geführt und vor allem ist noch ganz unentschieden, ob nicht zum Teil von Glykogen ganz verschiedene Substanzen vorliegen. Jedenfalls gehören alle diese Stoffe nach ihrer biologischen Bedeutung zur Gruppe des Glykogens oder der Stärke oder allgemein gesprochen zur Gruppe der Reservekohlehydrate.[3])

Bei den Wirbeltieren kommt den Muskeln eine bedeutende Rolle als Glykogenspeicher zu. Die Verteilung des Glykogens in den einzelnen Muskeln ist eine sehr verschiedene, wie z. B. die folgende Tabelle zeigt[4]):

Versuchstier		Muskeln	Glykogengehalt in Prozent
Hund	I	Biceps brachii	0·17
„	I	Quadriceps femoris	0·53
„	II	Biceps brachii	0·25
„	II	Quadriceps femoris	0·32
„	III	Rückenmuskulatur	0·135
„	III	Adduktoren des Hinterbeines	0·077
Kaninchen	I	Rückenmuskulatur	0·417
„	I	Adduktoren des Hinterbeines	0·444

Es findet sich nicht nur in den quergestreiften, sondern auch in den glatten Muskeln und ist auch in den Muskelfibrillen enthalten. Der Gehalt der Muskeln an Glykogen ist abhängig vom allgemeinen Ernährungszustand. Wir werden bald sehen, daß dem Glykogen der Muskeln eine ganz besondere Rolle zukommt, und daß es in direkter Beziehung zur Arbeitsleistung der Muskulatur steht. Auch dem Muskelapparate der Wirbellosen fehlt das Glykogen nicht und spielt hier dieselbe Rolle.

Glykogen ist ferner im Pankreas, in den kleineren Drüsen des Verdauungsapparates, den Lungen, den Nieren, den Geschlechtsdrüsen, im Gehirn, den Epithelien, der Bindesubstanz, den Blut-[5]) und Lymphgefäßen nachgewiesen worden.

---

[1]) *Clautrian:* Chemische Untersuchungen über Glykogen. Mém. couronn. Acad. Roy. Belg. S. 53. 1895.

[2]) *Arthur Harden* und *William John Young:* Glykogen aus Hefe. Transactions of the Chemical Society. 81. 1902.

[3]) Bezüglich des Vorkommens von Glykogen unter pathologischen Verhältnissen, namentlich in Neubildungen vgl. *O. Lubarsch:* Glykogendegeneration. In *O. Lubarsch* u. *R. Ostertag:* Ergebnisse. 1. Jahr. 2. S. 166. 1895.

[4]) *August Cramer:* Beiträge zur Kenntnis des Glykogens. Zeitschr. f. Biologie. Bd. **24**. 78. 1888.

[5]) Eine viel umstrittene Frage ist, ob das Blutplasma selbst Glykogen enthält, oder aber ob der Gehalt des Blutes an Glykogen nur auf denjenigen der weißen Blutkörperchen zurückzuführen ist. Es scheint, daß ab und zu Glykogen im Plasma sich vorfindet, gewöhnlich dürfte jedoch sein Vorkommen auf die Leukozyten beschränkt sein.

B. Schöndorff[1]) hat den Gehalt verschiedener Organe eines Hundes an Glykogen nach kurz vor dem Tode erfolgter reichlicher Kohlehydrat- und Fleischfütterung bestimmt. Die folgende Tabelle gibt die erhaltenen Resultate wieder:

Prozentiger Glykogengehalt der Organe:

Organ	Hund I	II	III	IV	V	VI	VII
Blut . . .	0·0046	0·0015	—	—	0·0061	—	—
Leber . .	4·354	7·6021	18·69	17·096	16·375	9·89	7·297
Muskel . .	0·7195	0·8778	2·5406	3·233	3·7217	2·526	0·7599
Knochen .	0·183	0·3925	0·9963	1·3129	1·7635	0·9729	0·2736
Eingeweide	0·0254	0·0753	1·4674	1·5141	1·7162	1·01	0·2024
Fell . . .	0·3755	0·1999	0·726	0·839	1·5974	0·9151	0·0859
Herz . . .	0·118	0·0995	0·5791	0·7153	1·2073	0·4939	0·231
Gehirn . .	0·0435	0·2283	0·266	0·227	0·1964	0·254	0·1984

Von 100*g* Glykogen sind enthalten in:

Organ	Hund I	II	III	IV	V	VI	VII	Mittel-werte
			in Gramm					
Blut . . .	0·035	0·01	—	—	0·0009	—	—	0·015
Leber . .	20·09	26·37	53·54	56·74	38·53	21·95	48·54	37·97
Muskel . .	62·55	58·31	31·22	28·998	38·93	53·76	35·83	44·23
Knochen .	5·36	10·32	6·81	7·29	12·88	11·30	10·77	9·25
Eingeweide	0·38	1·1	5·21	4·31	5·32	7·30	3·03	3·81
Fell . . .	11·38	3·76	3·00	2·48	4·01	5·38	1·42	4·49
Herz . . .	0·17	0·08	0·14	0·12	0·28	0·18	0·19	0·17
Gehirn . .	0·039	0·059	0·07	0·05	0·05	0·13	0·23	0·09

Wie diese Übersicht lehrt, ist der Gehalt der einzelnen Organe an Glykogen ein recht verschiedener. Jedenfalls darf in keinem Falle aus dem Gehalt des einen Organes an Glykogen auf denjenigen anderer oder gar des ganzen Körpers geschlossen werden.

Außer den bis jetzt aufgeführten Kohlehydraten sind verschiedene zu den Polysacchariden gehörende Verbindungen beschrieben worden, welche teils im Blute, in der Milch und namentlich im Harn beobachtet worden sind. Sie führen zum Teil den Namen tierischer Gummi[2]), zum Teil werden sie als dextrinartige Substanzen[3]) etc. beschrieben. Letztere sind namentlich im Harn von Diabeteskranken in größerer Menge auf-

[1]) *Bernhard Schöndorff:* Über den Maximalwert des Gesamtglykogengehaltes von Hunden. *Pflügers* Archiv. Bd. **99**. 191. 1903.

[2]) *H. A. Landwehr:* Tierisches Gummi, ein normaler Bestandteil des menschlichen Harns. Zentralblatt für die med. Wissensch. Nr. 21. 369. 1885. Vgl. auch *K. Baisch:* Über die Natur der Kohlehydrate des normalen Harns. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. **18**. 193. 1894 u. **19**. 339. 1895. — Nachtrag zu dieser Mitteilung. Ebenda. Bd. **20**. 249. 1895.

[3]) Vgl. z. B. *K. v. Alfthan:* Über dextrinartige Substanzen im diabetischen Harn. Helsingfors. Osakeyhtiö Weilin und Göös Aktiebolag. 1904.

gefunden worden, es dürften aber auch in jedem normalen Harn solche Produkte vorhanden sein, wenigstens erhält man beim Kochen von Harn mit Mineralsäuren Huminsubstanzen, welche auf die Anwesenheit von Kohlehydraten hinweisen.[1]) Sicheres wissen wir einstweilen über diese Produkte nicht und ebenso unbekannt ist vorläufig ihre biologische Bedeutung. Am nächsten liegend ist namentlich bei den im Harn auftretenden komplizierten Kohlehydraten der Gedanke, daß wir es mit dem vollständigen Abbau entgangenen Produkten zu tun haben.

An dieser Stelle sei auch der in neuester Zeit von *P. A. Levene*[2]) bei der Darstellung von Nukleïnsäure aus der Milz beobachteten Säure gedacht, welche an und für sich nicht reduziert, wohl aber nach dem Kochen mit Säuren. *Levene* nennt sie Glukothionsäure und bringt damit zum Ausdruck, daß eine Ätherschwefelsäure vorliegt. Von welcher Art der Kohlehydratkomponent ist, ist bis jetzt nicht festgestellt. *John A. Mandel* und *P. A. Levene*[3]) konnten diese Säure auch aus der Niere, der Leber, dem Pankreas und der Milchdrüse in allerdings recht geringen Mengen gewinnen. Es scheinen übrigens gepaarte Schwefelsäureverbindungen kohlehydratartiger Substanzen im Organismus ziemlich verbreitet zu sein. In welchen Beziehungen die hauptsächlich aus Knorpel und Amyloid dargestellte Chondroitinschwefelsäure[4]) zu dieser Gruppe steht, ist vorläufig nicht sicher festgestellt[5]), ebensowenig wissen wir etwas über die Bedeutung dieser Produkte.

Sehr unsicher sind auch unsere Kenntnisse über das von *Drechsel*[5]) beschriebene Jekorin, das zuerst in der Pferdeleber, später auch in der Leber eines Delphins und dann von *Baldi*[6]) in demselben Organ und der

---

[1]) Vgl. die Beobachtung von *Emil Abderhalden* und *Fritz Pregl:* Über einen im normalen menschlichen Harn vorkommenden, schwer dialysierbaren Eiweißabkömmling. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. **46**. 19. 1905.

[2]) *P. A. Levene:* Über eine Glukothionsäure aus der Milz. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. **37**. 400. 1903.

[3]) *John A. Mandel* und *P. A. Levene:* Über die Verbreitung von Glukothionsäure in tierischen Organen. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. **45**. 386. 1905.

[4]) *Carl Th. Mörner:* Einige Beobachtungen über die Verbreitung der Chondroitinschwefelsäure. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. **20**. 357. 1895. — Die erste Mitteilung über die Chondroitinschwefelsäure findet sich in: Skand. Archiv f. Physiol. Bd. **1**. 210. 1889. (Chemische Studien über den Trachealknorpel.) — Vgl. ferner: Studien über den Schwefelsäuregehalt in der Knochenasche. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. **23**. 311. 1897. — *N. P. Krawkow:* Beiträge zur Chemie der Amyloidentartung. Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. **40**. 195. 1898. — *R. Oddi:* Über das Vorkommen von Chondroitinschwefelsäure in der Amyloidleber. Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. **33**. 376. 1894. — *O. Schmiedeberg:* Über die chemische Zusammensetzung des Knorpels. Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. **28**. 355. 1891. — *A. Orgler* und *C. Neuberg:* Über Chondroitinschwefelsäure und das Vorkommen einer Oxyaminosäure im Knorpel. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. **37**. 407. 1903.

[5]) *E. Drechsel:* Berichte der sächs. Gesellsch. der Wissensch. **1886**. S. 44 und Beiträge zur Chemie einiger Seetiere. Zeitschr. f. Biolog. Bd. **33**. 85. 1896.

[6]) *Baldi:* Einige Beobachtungen über die Verbreitung des Jekorins im tierischen Organismus. Archiv für (Anat. u.) Physiologie. **1887**. Suppl. S. 100.

Milz anderer Tiere, in den Muskeln und dem Blut des Pferdes und im Menschengehirn aufgefunden worden ist. Das Jekorin enthält Schwefel und Phosphor und einen Kohlehydratkomplex, der von *Manasse*[1]) als Glukose angegeben wird.[2]) Es ist vorläufig ganz unmöglich, etwas über die Zusammensetzung des Jekorins auszusagen. Höchstwahrscheinlich stellt es überhaupt keine einheitliche Substanz, sondern ein Gemisch ganz verschiedenartiger Produkte dar. Über seine Bedeutung läßt sich nach dieser Sachlage vorläufig gar nichts aussagen.[3])

---

[1]) *Paul Manasse:* Über zuckerabspaltende, phosphorhaltige Körper in Leber und Nebennieren. Zeitschr. für physiolog. Chemie. Bd. **20**. 478. 1895.

[2]) *B. Bing:* Über Lecithinverbindungen. Skand. Archiv f. Physiol. Bd. **9**. 166. 1900.

[3]) Vgl. auch *J. Meinertz:* Zur Kenntnis des Jekorins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. **46**. 376. 1905 und *M. Siegfried* und *H. Mark:* Zur Kenntnis des Jekorins. Ebenda. Bd. **46**. 492. 1905.

Vorlesung IV.

Kohlehydrate.

III.

Abbau und Aufbau der Kohlehydrate im pflanzlichen und tierischen Organismus.

Einst waren Pflanzenbiologie und Biologie des tierischen Organismus scharf getrennte Gebiete. Beide Reiche sollten in ihrem Kraft- und Stoffwechsel ganz entgegengesetzt arbeiten. Die Pflanze allein sollte fähig sein, organische Stoffe aufzubauen, d. h. Synthesen auszuführen. Der tierische Organismus dagegen sollte nur abbauen. Tier- und Pflanzenwelt würden sich so in gewissem Sinne zu einer großen Einheit vereinigen und sich gegenseitig ergänzen. Je mehr man jedoch in die Feinheiten des Stoffwechsels der Pflanzen und Tiere eindrang, und je mehr man vor allen Dingen vergleichend vorging, um so mehr mußte sich der Gedanke aufdrängen, daß eine so scharfe Grenze zwischen diesen beiden Gebieten nicht existieren kann. Als dann im Jahre 1824 *Wöhler* die Entdeckung machte, daß dem Tierkörper einverleibte Benzoësäure weder verbrannt, noch als solche ausgeschieden, sondern mit Glykokoll gepaart als Hippursäure im Harn wieder erscheint, war der Bann gebrochen, der erste synthetische Prozeß im tierischen Organismus war aufgefunden.

In der Folgezeit sind, wie wir bald sehen werden, eine große Zahl solcher Synthesen im Organismus der Tiere entdeckt worden, und heute besteht kein Zweifel mehr, daß auch in ihm die synthetischen Prozesse eine wichtige Rolle spielen. Allerdings treten sie an Bedeutung und, soviel wir heute wissen, auch an Mannigfaltigkeit weit hinter die Synthesen im Pflanzenreich zurück. Umgekehrt verbraucht auch die Pflanze Sauerstoff und produziert Kohlensäure, auch sie oxydiert, auch sie baut ab. Damit hat die Physiologie den längst bekannten gemeinsamen morphologischen Grundzügen beider Reiche eine neue mächtige Stütze gegeben und so einerseits beide großen Gebiete auf eine einheitliche gemeinsame Basis gestellt und andrerseits jedem der beiden Reiche doch wieder eine gewisse Selbständigkeit zurückgegeben.

Keine Erscheinung konnte die alte Anschauung von der scharfen Begrenzung der synthetischen Prozesse einerseits und der abbauenden andrerseits auf das Pflanzen- und Tierreich so gut stützen, wie gerade die Bildung der Kohlehydrate durch die Pflanzen.[1]) Keine Synthese ist wohl wunderbarer als gerade diese. Sie bestimmt den ganzen Stoffwechsel der Pflanze, sie bildet den Stützpunkt, auf dem das ganze Werden und Vergehen nicht nur der Pflanzen-, sondern auch der gesamten Tierwelt ruht! Durch sie wird die große Masse von Kohlenstoff, die in Form von Kohlensäure als letztes Verbrennungsprodukt organischer Substanzen scheinbar dem Stoffwechsel entzogen wird, diesem wieder zugeführt, und so bildet die Zuckersynthese, oder allgemeiner gesprochen die Kohlensäureassimilation, durch die chlorophyllhaltigen Organe der Pflanzenwelt eine wichtige Etappe im Kreislauf des Kohlenstoffs. Die großen Kohlenlager und die in mächtigen Schichten die Erdrinde durchsetzenden, zum großen Teil aus kohlensauren Salzen (hauptsächlich Calcium- und Magnesiumkarbonat) aufgebauten Gesteine, sie alle gehören diesem Kreislauf an, denn die Kohlenlager bilden sich aus Pflanzenresten, die seinerzeit aus der Kohlensäure der Luft aufgebaut waren. Bei ihrer Verbrennung wird wieder Kohlensäure gebildet, die von neuem den Kreislauf antreten kann. Die an Basen, wie Kalk und Magnesia, gebundene Kohlensäure entstammt der Atmosphäre, sie ist vorübergehend dem Kreislauf entzogen, um wieder in denselben einzutreten, wenn sie z. B. durch eine stärkere Säure, wie Kieselsäure, verdrängt wird. Mit der Kohlensäure vollführt auch der größte Teil des Sauerstoffs seinen Kreislauf.

Die einzige in Betracht kommende Kohlenstoffquelle der Pflanze ist in der Tat, wie *Ingenhousz*[2]) (1779) und *Theodor de Saussure*[3]) (1804) zum erstenmal bewiesen, die Kohlensäure der Luft. Wohl liegen einige Beobachtungen vor, daß Wurzeln aus Karbonaten und Bikarbonaten Kohlensäure aufnehmen können, doch ist die Menge der auf diese Weise nutzbar gemachten Kohlensäure sehr gering. Die Aufnahme der Kohlensäure der Luft erfolgt durch die Spaltöffnungen der Blätter. Sie ist in bestimmten Grenzen von dem Kohlensäuregehalt der Luft, von der Temperatur des Blattes und von der Intensität der Beleuchtung abhängig.[4]) Für

[1]) Vgl. bezüglich der Kohlensäureassimilation die Lehrbücher der Botanik, vor allem *W. Pfeffer:* Pflanzenphysiologie. Ein Handbuch der Lehre vom Stoffwechsel und Kraftwechsel in der Pflanze. 2. Aufl. I. Bd. S. 268 ff. W. Engelmann. Leipzig 1897. — Ferner: *Friedrich Czapek:* Biochemie der Pflanzen. Bd. I. S. 409. Gustav Fischer. Jena 1905.

[2]) *Ingenhousz:* Experiments upon Vegetables. London 1879 und Essais on the foods of plants and the renovation of soils. 1796.

[3]) *Theodor de Saussure:* Recherches chimiques sur la végétation. Paris 1804. — *Edmund O. v. Lippmann:* Die Chemie der Zuckerarten. 2. Halbband. S. 1747. Friedr. Vieweg & Sohn. Braunschweig 1904. — *J. Sachs:* Geschichte der Botanik. S. 494 ff. 1875. — *A. Hansen:* Geschichte der Assimilation. Arbeiten d. botan. Institutes zu Würzburg. Bd. II. S. 537. 1882.

[4]) *F. Frost Blackman* und *Gabrielle L. C. Matthaei:* Experimentelle Untersuchungen über vegetabilische Assimilation und Respiration. — IV. Eine quantitative

jede Temperatur besteht ein ganz bestimmtes Maximum der Kohlensäure-Assimilation. Im allgemeinen liegt das Optimum zwischen 20 und 30°.

Es fragt sich nun, was aus der aufgenommenen Kohlensäure wird. Trotz zahlloser Studien sind wir nicht imstande, diese Frage präzis zu beantworten. Wir sind vorläufig noch völlig auf Hypothesen angewiesen. Was wir über die Kohlensäure-Assimilation wissen, das sind vorläufig nur die äußeren Bedingungen, unter denen sie erfolgt. Wir wissen, daß zur Aufnahme der Kohlensäure chlorophyllhaltige[1]) Zellen unbedingt notwendig sind. Um den Gleichgewichtszustand der Kohlensäuremoleküle einerseits und der zum Aufbau der Assimilationsprodukte der Kohlensäure unbedingt notwendigen Wassermoleküle andrerseits — in beiden Verbindungen ist ja die chemische Affinität von Wasserstoff und Kohlenstoff zu Sauerstoff vollständig gesättigt — zu stören, ist Energie notwendig. Die pflanzliche Zelle leistet Arbeit, indem sie aus Kohlensäure und Wasser organische Verbindungen herstellt. Sie verbraucht lebendige Kraft und erzeugt Spannkraft. Nun ist schon längst bekannt und experimentell bewiesen, daß die chlorophyllhaltige Zelle an und für sich nicht imstande ist, Kohlensäure zu assimilieren. Es vollzieht sich dieser Prozeß nur unter Mitwirkung des Lichtes. Die Lichtschwingungen des Äthers liefern die Energie. Nicht alle Strahlen des weißen Lichtes sind in dieser Beziehung wirksam. Gerade die sogenannten chemisch wirkenden Lichtstrahlen und ebenso die eigentlichen (dunkeln) Wärmestrahlen des Spektrums sind wenig oder gar nicht befähigt, der Zelle als Energie zur Assimilationstätigkeit zu dienen. Die wirksamsten Strahlen sind die roten, orangen und gelben.[2]) Diese Verhältnisse sind namentlich von *Engel-*

Studie über die CO_2-Assimilation und die Blattemperatur bei natürlicher Beleuchtung. Proceed. of the Royal Soc. London. **76**. B. 402. 1905.

[1]) Oder allgemeiner chromophyllhaltige Zellen, um anzudeuten, daß auch nicht grüne Farbstoffe dieselbe Funktion haben können, wie das eigentliche Chlorophyll. Vgl. *Th. W. Engelmann:* Botanische Zeitung. Nr. 1 u. 2. 1883.

[2]) Für die blaugrünen Süßwasseralgen und die roten Meeresalgen liegt die maximale Assimilation in anderen Teilen des Spektrums. *Engelmann* (l. c.) wies nach, daß Lichtstrahlen verschiedener Wellenlängen in jedem Falle ceteris paribus um so stärker assimilierend wirken, je mehr sie von dem betreffenden Farbstoff absorbiert werden. Das zur Eigenfarbe komplementäre farbige Licht ist deshalb im allgemeinen das assimilatorisch wirksame. So erklärt sich die bestimmte Farbe der in verschiedenen Wassertiefen lebenden Pflanzen als eine Anpassung. Die spektroskopische Analyse des durch verschieden dicke Wasserschichten durchgegangenen Lichtes zeigt, daß die roten Strahlen vom Wasser sehr stark, die grünen und blaugrünen schon viel weniger absorbiert werden. Mit zunehmender Tiefe werden somit blaugrüne und grüne Formen in bezug auf Assimilation mehr und mehr im Nachteil sich befinden gegenüber solchen, die rotes oder gelbes Chromophyll enthalten. Aus diesen Umständen heraus ist zu erklären, weshalb in größeren Tiefen die roten und gelben Formen im Kampfe ums Dasein den Sieg davontragen. Vgl. *Th. W. Engelmann:* Über experimentelle Erzeugung zweckmäßiger Änderungen der Färbung pflanzlicher Chromophylle durch farbiges Licht. Archiv f. (Anat. und) Physiol. Suppl. S. 333. 1902. — Über die „Vererbung künstlich erzeugter Farbenänderungen an Oszillatorien". Nach Versuchen von *N. Gaidukow:* Ebenda. S. 214. 1903. — *N. Gaidukow:* Über den Einfluß farbigen Lichtes auf die Färbung lebender Oszillarien. Anhang zu den Abhandlungen der Kgl. Preuß. Akademie d. Wissensch. 1902. —

mann [1]) eingehend festgestellt worden. Das wesentliche Moment bei der Bildung von organischer Substanz in der Pflanzenzelle ist somit die Umwandlung strahlender Energie in chemische Energie, ein Prozeß, der, soviel wir wissen, ganz ausschließlich den Chlorophyll enthaltenden Zellen zukommt. Das Chlorophyll vermittelt somit eine wichtige Phase im Kreislauf der Energie. Mit seiner Hilfe wird lebendige Kraft in Spannkraft übergeführt, aus der vor allem der tierische Organismus wieder durch ihren Verbrauch lebendige Kraft erzeugt. Aber auch im Pflanzenorganismus selbst spielt letzterer Prozeß eine gewiß nicht unbedeutende Rolle, ja wir kennen ganze Gruppen von Angehörigen der Pflanzenwelt, welche überhaupt nicht imstande sind, Kohlensäure zu assimilieren, es sind dies die chlorophyllfreien Parasiten, welche in ihrem Stoffwechsel den tierischen Organismen außerordentlich nahe stehen, während andrerseits dem Tierreich angehörende Wesen (Vorticellen, Flagellaten [Dimystax Perrieri], Planarien, Hydra, etc.) im Lichte Kohlensäure aufnehmen und Sauerstoff abspalten, also in ihrem Stoffwechsel den Pflanzen gleichen. Es hat sich gezeigt, daß die Kohlensäureassimilation bei diesen Tieren durch dasselbe Agens vermittelt wird, wie bei den Pflanzen, nämlich durch Chlorophyll, und daß dieses nicht frei im Zellgewebe eingelagert ist, sondern daß die Träger desselben Algen sind, welche mit der Tierzelle zusammen einen gemeinschaftlichen Haushalt führen. Ein derartiges Zusammenleben verschiedener Lebewesen ist in der Natur sehr verbreitet, es sei nur an die Flechten [2]) erinnert, welche aus Pilzen und Algen bestehen. Aber auch bei den höheren Organismen finden wir derartige als Symbiosen bezeichnete Verhältnisse. Unzweifelhaft gehören z. B. in diese Gruppe die den Darmkanal bevölkernden Bakterien, welche, wie wir später sehen werden, viele Nahrungsstoffe besonders aus der Gruppe der Kohlehydrate (Zellulose etc.) so vorbereiten, daß sie resorptionsfähig werden.

Mit der aufgenommenen Kohlensäure allein kann die Pflanzenzelle keine organischen Substanzen aufbauen, es fehlt der Wasserstoff, der einen integrierenden Bestandteil all der komplizierten Verbindungen der Kohlenstoffreihe bildet, die der Pflanzenorganismus erzeugt. Den Wasserstoff bezieht die Pflanze aus dem hauptsächlich aus dem Boden aufgenommenen Wasser. Mit ihm ersteht der Pflanze zugleich eine weitere Quelle für

---

Weitere Untersuchungen über den Einfluß farbigen Lichtes auf die Färbung der Oszillarien. Berichte d. Deutschen Bot. Gesellsch. Bd. **21**. 484. 1903.

[1]) *Th. W. Engelmann:* Bot. Zeitung. 419. 1882; 1. 1883; 80. 1884; 64. 1886; 393. 1887. — Ferner die Erscheinungsweise der Sauerstoffausscheidung chlorophyllhaltiger Zellen. 1894. (Separatabdruck aus den Verhandlungen der Amsterdamer Akademie.) — Ferner: Neue Methode zur Untersuchung der Sauerstoffausscheidung pflanzlicher und tierischer Organismen. *Pflügers* Archiv. **25**. 285. 1881. — Zur Biologie der Schizomyceten. Ebenda **26**. 537. 1881. — Über Sauerstoffausscheidung von Pflanzenzellen im Mikrospektrum. Ebenda. **27**. 485. 1882. — Bacterium photometricum. Ein Beitrag zur vergleichenden Physiologie des Licht- und Farbensinnes. Ebenda. **30**. 95. 1883.

[2]) *Schwendener: Nägelis* Beiträge z. wissensch. Botanik. H. 2, 3 u. 4. Leipzig, 1860—1868. — Vgl. auch *de Bary:* Die Erscheinung der Symbiose. Straßburg. Karl Trübner. 1879. — *O. Hertwig:* Die Symbiose oder das Genossenschaftsleben im Tierreich. Jena 1883.

Sauerstoff. Auf welche Weise nun die Pflanzenzelle unter Mitwirkung des Chlorophylls Kohlensäure und Wasser verarbeitet, d. h, welche Verbindungen zuerst entstehen, ist noch in großes Dunkel gehüllt. Wir wissen nur soviel, daß ein **Reduktionsprozeß** alle Synthesen einleitet. Es wird Sauerstoff frei. Man kann den Grad der Kohlensäureassimilation sowohl verfolgen durch die Abnahme eines bestimmten Gemisches an Kohlensäure als auch umgekehrt durch die Abscheidung von Sauerstoff. Man kann letztere direkt beobachten, wenn man Pflanzenteile in Wasser taucht. In geistvoller Weise hat *Engelmann*[1]) Bakterien als Agens auf Sauerstoff benutzt. Bringt man z. B. unter ein luftdicht abgeschlossenes Deckglas einen Algenfaden und aërobe Bakterien, so beobachtet man zunächst, daß diese sich lebhaft bewegen. Nach einiger Zeit hört, falls das Präparat verdunkelt ist, ihre Bewegung auf. In diesem Moment ist aller Sauerstoff verbraucht. Wird nun das Präparat beleuchtet, so tritt sofort wieder lebhafteste Bewegung der Bakterien ein, d. h. mit anderen Worten, der Algenfaden hat seine Assimilationstätigkeit wieder aufgenommen, CO_2 verbraucht und O ausgeschieden. Mit dieser ungemein empfindlichen Reaktion können noch Billionstel eines Milligramm Sauerstoff nachgewiesen werden. *Engelmann* hat, wie bereits angeführt, mit dieser Methode mit Hilfe eines Algenfadens die verschiedenen Partien des Spektrums auf ihre assimilatorische Wirkung geprüft. *Beyerinck*[2]) hat später in ähnlicher Weise das Leuchten gewisser Bakterien zum Nachweis der Kohlensäureassimilation benutzt, denn auch dieses ist vom Sauerstoff abhängig.

Über die ersten synthetischen Produkte sind mancherlei Vermutungen ausgesprochen worden. Ebenso über die Art der Wirkung des Chlorophylls. Bald wird dieselbe als Fermentwirkung[3]) aufgefaßt, bald wird es selbst mit den ersten Assimilationsprodukten in direkten Zusammenhang gebracht, indem es Kohlensäure binden soll usw.

---

[1]) *Th. W. Engelmann:* Botan. Zeitung, l. c.

[2]) *Beyerinck:* Ebenda. 744. 1890. Vgl. auch: *Hans Molisch:* Die Lichtentwicklung in den Pflanzen. Naturwissenschaftliche Rundschau. **20**. 505. 1905.

[3]) *Jean Friedel* (L'assimilation chlorophyllienne réalisé en dehors de l'organisme vivant. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **132**. 1138. 1901) hat diese Ansicht durch folgenden Versuch zu stützen gesucht. Er brachte das Glyzerinextrakt aus frischen Blättern mit fein gepulverten, rasch und vorsichtig getrockneten Blättern zusammen und fand unter der Einwirkung von Licht, daß Sauerstoff ausgeschieden und Kohlensäure aufgenommen wurde. Weder sind diese Experimente an und für sich in ihrer ganzen Durchführung beweisend, noch sind sie von zahlreichen Forschern, die diese Versuche wiederholten, jemals bestätigt worden. Vgl. u. a. *M. Harroy:* Versuche über Chlorophyllassimilation. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **138**. 890. 1901. — *R. O. Herzog:* Studien über Chlorophyllassimilation. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. **35**. 459. 1902.

Es sei ferner hingewiesen auf die zahlreichen Arbeiten von *A. Bach* und *R. Chodat* (siehe die Zusammenfassung: Über den gegenwärtigen Stand der Lehre von den pflanzlichen Oxydationsfermenten. Biochemisches Zentralblatt. Jg. **1**. Nr. 11. S. 417 und Nr. 12. 457. 1903), welche ein Bild der Protoplasmatätigkeit der Pflanzenzelle zu geben suchen. Bei den ungemein komplizierten Verhältnissen ist es schwer, sich jetzt schon ein Urteil über die mühevollen Untersuchungen dieser Autoren zu bilden.

Solange wir fast gar nichts über den Aufbau des Chlorophylls wissen und noch weniger über das Plasma der Pflanzenzelle selbst, und solange es nicht gelingt, in einwandfreier Weise ein erstes Assimilationsprodukt zu fassen, haben alle diskutierten Möglichkeiten einen nur relativen Wert. Wir können uns hier vorläufig auf diejenigen Hypothesen beschränken, welche uns vom chemischen Standpunkte aus plausibel erscheinen. Es soll damit nicht gesagt sein, daß der Pflanzenorganismus nun gerade seine Synthesen auf die betreffenden Arten ausführt, und daß die angenommenen Zwischenstufen nun wirklich auch in der lebenden Pflanzenzelle durchlaufen werden. Vor allem soll nicht der Anschein erweckt werden, als ob die Kohlensäureassimilation nur in einer bestimmten Richtung verlaufe. Es ist sehr wohl möglich, ja sogar wahrscheinlich, daß andere primäre Assimilationsprodukte existieren. Eines ist unzweifelhaft sicher, daß eines der ersten Assimilationsprodukte ein Kohlehydrat ist, sei es nun der Traubenzucker, sei es nun die Stärke oder vielleicht ein einfacherer Zucker mit weniger als 6 Kohlenstoffatomen. Auf alle Fälle, und das ist von weittragendster Bedeutung für die ganze Auffassung des Stoffwechsels der Pflanze und indirekt desjenigen des tierischen Organismus, stehen die Kohlehydrate im Mittelpunkt aller synthetischen Vorgänge des Pflanzenorganismus. Wir werden später sehen, daß die Fette, die Eiweißkörper und viele andere hochkomplizierte Verbindungen offenbar ihren Ursprung von den Kohlehydraten aus nehmen, sei es durch Aufbau, sei es durch Abbau oder beide Prozesse zusammen.

Mit der Besprechung der ersten Synthese in der Pflanzenzelle drängt sich uns ein hochwichtiges Problem auf, das wir bereits früher[1]) berührt haben. Alle vom tierischen oder pflanzlichen Organismus direkt oder indirekt erzeugten Kohlenstoffverbindungen sind optisch aktiv, d. h. sie besitzen mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Die meisten Verbindungen finden sich nur in der einen optisch aktiven Komponente in der Natur, wie wir bereits gesehen haben. Nun erhält die Pflanzenzelle in Form der Kohlensäure eine Kohlenstoffverbindung, die kein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält. Der erste Anfang der gesamten Asymmetrie in der ganzen Organismenwelt konzentriert sich auf die Kohlensäureassimilation, denn offenbar wird hier in der Pflanzenzelle die erste asymmetrische Synthese ausgeführt, die fortschreitend dauernd ebenfalls nur asymmetrische Verbindungen erzeugt.[2]) Es ist wohl möglich, daß das Chlorophyll, das ja selbst asymmetrisch gebaut ist, eine wesentliche Rolle bei diesem asymmetrischen Aufbau spielt. Unerklärt ist damit das allererste Auftreten der Asymmetrie, dessen Entstehung offenbar mit der Bildung der ersten Zelle zusammenfällt. Nicht unerwähnt darf bleiben, daß die Pflanzenzelle möglicherweise zunächst eine inaktive Verbindung, z. B. einen inaktiven Zucker bildet und erst mit dessen asymmetrischer

[1]) Vgl. S. 14.

[2]) Vgl. auch *Emil Fischer:* Die Chemie der Kohlehydrate und ihre Bedeutung für die Physiologie S. 31. August Hirschwald. Berlin 1894.

Spaltung die Asymmetrie einsetzt.[1]) Der tierische Organismus übernimmt mit seiner Nahrung teils direkt als Pflanzenfresser, teils indirekt als Fleischfresser die Asymmetrie seiner Körpersubstanz von der Pflanzenwelt. Wir werden später sehen, daß der tierische Organismus sich diesen Verhältnissen so angepaßt hat, daß er zum Teil Razemkörper direkt spaltet und in vielen Fällen nur die eine Komponente verwertet und die andere unverändert ausscheidet.

Das zuerst beobachtete und durch die Jodreaktion so leicht zu erkennende Assimilationsprodukt der aufgenommenen Kohlensäure und des aufgesaugten Wassers war die Stärke. Man hielt sie lange Zeit für ein primär entstandenes Assimilationsprodukt. Erst allmählich erkannte man, daß die Stärke wohl ein sekundär aus einfacheren Komponenten entstandenes Produkt ist, und mehr und mehr brach sich die Meinung Bahn, daß der Traubenzucker als erstes Assimilationsprodukt zu betrachten ist. Gestützt wurde diese Annahme durch den Nachweis, daß Blätter, welche im Dunkeln aufbewahrt werden, imstande sind, aus ihnen aufgetragenen Lösungen von Hexosen direkt Stärke zu bilden. Es wurden allgemein assimiliert d-Glukose, d-Mannose, d-Galaktose und d-Fruktose. Auch höhere Kohlehydrate wurden verwendet, so Mannit von Oleaceenblättern, Dulcit von Evonymus, interessanterweise von jeder untersuchten Pflanze das Kohlehydrat, das sie normalerweise als Reservestoff enthält.

Für die Ansicht, daß ein Kohlehydrat das erste Assimilationsprodukt sein müsse, ist u. a. auch ins Feld geführt worden, daß die Volumina der aufgenommenen Kohlensäure und des ausgeschiedenen Sauerstoffs gleich seien [*Boussingault*[2]) und *Holle*[3])].[4]) Auch stimmen die Ver-

[1]) Vgl. u. a. *A. Byk:* Zur Frage der Spaltbarkeit von Razemverbindungen durch zirkular-polarisiertes Licht, ein Beitrag zur primären Entstehung optisch-aktiver Substanz. Zeitschr. f. physikal. Chemie. Bd. **49**. 641. 1904. *Byk* sucht die Entstehung der Asymmetrie auf die Anwesenheit von zirkumpolarisiertem Licht zurückzuführen, das bei der Reflexion des linear-polarisierten Anteils des Himmelslichtes an den Wasserflächen des Meeres entstehen kann. Die Drehung der Polarisationsebene des Lichtes durch den Erdmagnetismus bewirkt, daß hierbei weder an einem Punkte der Erde, noch auf der ganzen Erdoberfläche, noch auch während längerer Zeiträume gleiche Mengen beider Lichtformen entstehen. Es ist wohl möglich, daß derartige Betrachtungen uns den Ursprung der Asymmetrie der ersten Zellen zu erklären vermögen, für die mit der Aufnahme jedes Kohlensäuremoleküls vor sich gehende fortdauernde Erzeugung asymmetrischer Moleküle hat die Hypothese *Byks* wenig Wahrscheinlichkeit, denn es ist kaum anzunehmen, daß dauernd eine und dieselbe Lichtart an ein und demselben Punkte der Erdoberfläche im Überschuß vorhanden ist, auch wären dann von verschiedenen Orten des Erdumfanges verschieden drehende Komponenten zu erwarten. Auch ist vorläufig der Beweis, daß es gelingt, mit zirkular-polarisiertem Licht Razemverbindungen zu spalten, nicht direkt in einwandfreier Weise geführt. Andrerseits ist zu beachten, daß das Chlorophyll selbst optische Eigenschaften zeigt. Es wandelt z. B. unzweifelhaft die für die Assimilation unwirksamen kurzwelligen Strahlen in wirksame langwellige um.

[2]) *Boussingault:* Sur la nature des gaz produits pendant la décomposition de l'acide carbonique par les feuilles exposées à la lumière. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. 53. 862. 1861.

[3]) *Holle:* Flora. 118. 1877.

[4]) Diese Umwandlung wäre, wie folgt, denkbar:

$$6\,CO_2 + 6\,H_2O = C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2.$$

hältnisse des Wärmeumsatzes gut mit der genannten Annahme überein. Andrerseits darf nicht vergessen werden, daß exakte Beobachtungen in dieser Hinsicht nicht vorliegen. Neben der Kohlensäureassimilation findet unentwegt Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureproduktion statt. Beide Prozesse stehen in gewissem Zusammenhang zueinander, es ist jedoch noch unentschieden, welcher Art dieser ist. Vielfach ist auch behauptet worden, daß als erstes Assimilationsprodukt Öle oder Fette auftreten könnten. Man beobachtete bei verschiedenen Pflanzen (z. B. bei Musaceen, Cacteen, Algen, speziell bei Vaucheria[1]) in den Chromatophoren Öleinschlüsse. Durch Zerfall des Fettes in Glyzerin und Fettsäuren und durch gleichzeitige partielle Reduktion bzw. Oxydation dieser Spaltprodukte könnten aus dem Glyzerin Zuckerarten, aus den Fettsäuren Pflanzensäuren hervorgehen. Es hat sich jedoch bald gezeigt, daß nicht primäre Assimilationsprodukte, sondern vielmehr Reservestoffe vorliegen, deren Entstehung man sehr wohl auf die Kohlehydrate zurückführen kann. Ebensowenig haltbar erwies sich die Annahme *J. Liebigs*[2], daß als erste Assimilationsprodukte Pflanzensäuren auftreten, aus denen dann sekundär Kohlehydrate entstehen sollten. So liegt vorläufig keine Beobachtung vor, welche gegen die Annahme, daß die Kohlehydrate den Eintritt des Kohlenstoffs der Kohlensäure in den allgemeinen Stoffwechsel vermitteln, sprechen würde.

Es fragt sich nun nur, wie man sich die Synthese der Kohlehydrate z. B. des Traubenzuckers aus Kohlensäure und Wasser vorzustellen hat. Auf eine Hypothese sind wir bereits früher eingetreten[3], nämlich auf die Annahme *Baeyers*[4], daß die Kohlensäure durch Reduktion in Formaldehyd übergehe, und aus diesem durch Kondensation höhere Zucker entstehen

$$CO_2 + H_2O \longrightarrow HCHO + O_2.$$

Ursprünglich nahm *Baeyer* an, daß zunächst die aufgenommene Kohlensäure in Kohlenoxyd und Sauerstoff zerlegt werde. Erstere sollte in ganz entsprechender Weise wie der Sauerstoff von Hämoglobin an Chlorophyll gebunden werden.

Bach[5] hat neuerdings die *Baeyer*sche Ansicht etwas modifiziert. Nach ihm liefert die Kohlensäure zunächst Perkohlensäure, Wasser und Kohlenstoff. Die Perkohlensäure soll dann weiter Kohlensäure und Wasserstoffsuperoxyd geben, und zugleich soll aus Kohlenstoff und Wasser Formaldehyd entstehen.

---

[1] Vgl. *Paul Fleissig:* Über die physiologische Bedeutung der ölartigen Einschlüsse in der Vaucheria. Inaug.-Diss. Basel 1900.

[2] *J. Liebig:* Die Wechselwirtschaft. *Liebigs* Annalen. Bd. **46**. 58 (66) 1843.

[3] Vgl. S. 13.

[4] *A. v. Baeyer:* Über die Wasserentziehung und ihre Bedeutung für das Pflanzenleben und die Gärung. Berichte der Deutschen chem. Gesellsch. Jg. **3**. 63. 1870.

[5] *A. Bach:* Über die biochemische Umwandlung des Kohlenstoffes. Arch. Sc. phys nat., Genf. 5. 401. 1898.

$$3\,H_2CO_3 = 2\,H_2CO_4 + H_2O + C.$$
$$2\,H_2CO_4 = 2\,CO_2 + 2\,H_2O_2 = 2\,CO_2 + 2\,H_2O + O_2$$
$$H_2O + C = \underbrace{COH.H}$$
Formaldehyd.

Man hat sich natürlich eifrig bemüht, Formaldehyd oder verwandte Verbindungen aus den Pflanzen, speziell den grünen Blättern zu isolieren. In einwandfreier Weise ist dies bis jetzt nicht gelungen.[1]) Trotzdem ist die Möglichkeit, daß der Formaldehyd das erste Zwischenprodukt der Kohlensäureassimilation darstellt, nicht widerlegt, denn die fortwährend gebildeten Formaldehydmengen können so klein sein, respektive sich so rasch weiter kondensieren, daß sie sich vorläufig dem Nachweis entziehen. Als Stütze der *Baeyer*schen Theorie ist angeführt worden, daß verschiedene Pflanzen eine ziemlich bedeutende Resistenz gegen Formaldehyd aufweisen. So verträgt nach *Tréboux*[2]) Elodea canadensis noch 0·001%ige Lösungen. Auch Algen und junge Pflanzen von Sinapis alba sollen gegen Formaldehyd auffallend resistent sein.[3])

Wie wir früher bei der Besprechung des künstlichen synthetischen Aufbaues der Kohlehydrate gesehen haben, gelingt ein Aufbau höherer Zucker aus Formaldehyd sehr leicht, und zwar können wir uns wohl vorstellen, daß, je nach der Anzahl der zusammentretenden Moleküle Formaldehyd, Zucker mit verschiedenem Kohlenstoffgehalt sich bilden. So einfach dürften nun die Verhältnisse wohl nicht liegen. Es ist z. B. nach allem, was wir wissen, nicht sehr wahrscheinlich, daß Pentosen direkt als die nächsten Kondensationsprodukte aus dem Formaldehyd gebildet werden. Vielmehr scheinen diese Zuckerarten durch Abbau aus höheren, d. h. vor allem aus Hexosen hervorzugehen. Man kann sich diesen Prozeß in ähnlicher Weise vorstellen, wie er tatsächlich von *O. Ruff*[4]) durchgeführt worden ist. Er stellte durch Oxydation der d-Glukose d-Glukonsäure dar, deren Calciumsalz er bei Gegenwart von Ferriazetat im Sonnenlicht stehen ließ oder mit Wasserstoffsuperoxyd behandelte und erhielt so

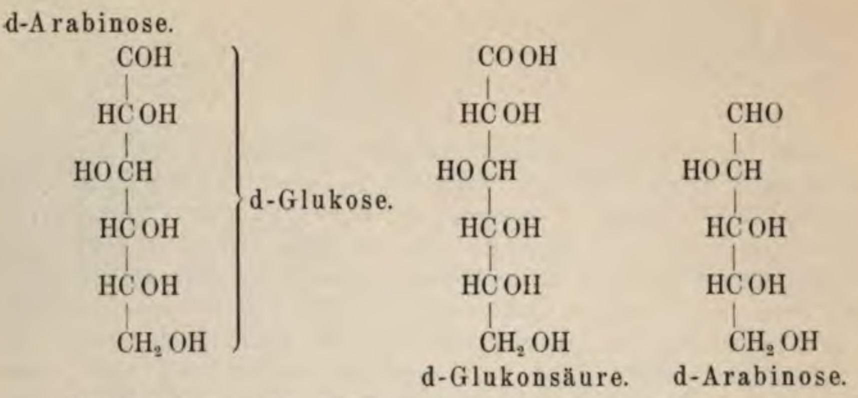
[1]) Vgl. *H. Euler:* Zur Kenntnis der Assimilationsvorgänge. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. **37**. 3411. 1904. — Ferner: *Hans* und *Astrid Euler:* Zur Kenntnis der Assimilationsvorgänge. Kondensationsprodukte des Formaldehyds. Arkiv för Kemi. **1**. 347. 1904 und Zur Kenntnis der Zuckerbildung aus Formaldehyd. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. **39**. 39. 1906 und Über die Bildung von i-Arabinoketose aus Formaldehyd. Ebenda. Jg. **39**. 45. 1906. — *Walther Loeb:* Zur Kenntnis der Assimilation der Kohlensäure. Z. f. Elektrochemie. **11**. 745. 1905.

[2]) *Tréboux:* Flora. 73. 1903.

[3]) *Raoul Bouillac:* Einfluß des Formaldehyds auf die Vegetation einiger Süßwasseralgen. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **135**. 1369. 1902. — *R. Bouillac* und *Giustiniani:* Einfluß des Formaldehyds auf die Vegetation des weißen Senfes. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **136**. 1155. 1903.

[4]) *Otto Ruff:* Über die Verwandlung der d-Glukonsäure in d-Arabinose. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. Bd. **31**. 1573. 1898 und *Otto Ruff:* d- und r-Arabinose. Ebenda. Jg. **32**. 550. 1899. — *Otto Ruff* und *Gerhard Ollendorff:* Abbau von d-Galaktose und von Milchzucker (d-Lyxose und Galactoarabinose). Ebenda. Jg. **33**. 1798. 1900. Vgl. auch: *A. Wohl:* Abbau des Traubenzuckers. Ebenda. Jg. **26**. 730. 1893 und Abbau der l-Arabinose. Ebenda. Jg. **33**. 3666. 1899.

d-Arabinose.



Jedenfalls, und das ist von großer Wichtigkeit, können wir uns rein chemisch ohne Schwierigkeit die Bildung der verschiedenartigsten Glieder der Kohlehydratreihe aus den Hexosen, speziell aus dem Traubenzucker erklären.

Emil Fischer[1]) hat die Vermutung ausgesprochen, daß die von ihm aufgefundene Glyzerose vielleicht das erste Assimilationsprodukt der Kohlensäure durch die chlorophyllhaltige Pflanzenzelle sein könnte. Von ihr aus gelangt man leicht durch Vereinigung zweier Moleküle zu Hexosen. Auch dürfte die Glyzerose noch in anderer Beziehung von weittragendster Bedeutung sein. Es sei hier nur auf ihre nahe Verwandtschaft zu der einen Komponente der Fette, zum Glyzerin hingewiesen, und andrerseits hervorgehoben, daß wir uns wohl vorstellen können, daß von dieser Stelle der Kohlensäureassimilation aus die Synthese des Eiweiß ihren Ausgangspunkt nimmt. Die Glyzerose läßt sich nämlich, wie wir später noch ausführlicher betonen werden, in enge Beziehung zu gewissen Eiweißabbauprodukten, nämlich zum Alanin, Serin und Cystin, bringen. Natürlich braucht weder der Aufbau der Fette noch der des Eiweiß an dieser, immerhin noch rein hypothetischen Phase der Kohlensäureassimilation einzusetzen. Es ist wohl möglich, daß die Glyzerose auch unter den Abbauprodukten des Traubenzuckers respektive der Stärke auftritt und dann zu den genannten Synthesen von der Pflanzenzelle verwendet wird.

All diese Möglichkeiten sind hervorgehoben worden, um den Grundplan der ganzen Kohlenstoffassimilation des Pflanzenorganismus wenigstens in den Bereich des Verständnisses zu rücken und zu zeigen, welch weittragenden Wert die rein chemischen Forschungen, vor allem diejenigen *Emil Fischers* für die gesamte Biologie besitzen, denn erst durch sie ist es uns möglich geworden, die hauptsächlichsten Körperklassen: Kohlehydrate, Fette, Proteïne auf eine gemeinsame Quelle zurückzuführen. Die Betrachtung dieser Verhältnisse ist deshalb auch von größter Bedeutung und ein näheres Eingehen auf sie gerechtfertigt, weil auch im tierischen

[1]) *Emil Fischer:* Synthesen in der Zuckergruppe. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. 23. 2138. 1890.

Organismus Umwandlungen von Körpern der einen Klasse in diejenigen einer anderen sehr wahrscheinlich sind, so z. B. von Fett in Kohlehydrate und umgekehrt.

Der tierische Organismus ist in seinem ganzen Werden von der eben geschilderten Kohlensäureassimilation der Pflanze abhängig, denn von ihr bezieht er all die kompliziert gebauten organischen Substanzen. Sie übergibt ihm Sonnenenergie in Form von Spannkraft, aus der er wiederum lebendige Kraft erzeugen und Arbeit leisten kann. Sie liefert ihm in gewissem Sinne nicht nur die organische Materie, sondern sie vermittelt auch den zur Auslösung der Spannkraft, d. h. den zur Verbrennung nötigen Sauerstoff, der ja bei dem mit der Kohlensäureassimilation verknüpften Reduktionsprozesse beständig von den Pflanzenzellen in Freiheit gesetzt wird. Der Sauerstoff wird auf diese Weise wiederum in den allgemeinen Kreislauf der Elemente eingefügt. Er geht schließlich aus dem Stoffwechsel des tierischen Organismus hauptsächlich in Form von Kohlensäure und Wasser hervor, die beide wiederum von der Pflanze zum Aufbau von organischer Substanz Verwendung finden können.

Wenden wir uns nun zu denjenigen Kohlehydraten, welche als Nahrungsstoffe des tierischen Organismus hauptsächlich in Betracht kommen, nämlich zum Traubenzucker, zum Rohrzucker und zur Stärke. Namentlich aus den beiden letzteren befriedigt er sein Bedürfnis an Kohlehydraten. Verfolgen wir nun diese Zuckerarten auf ihrem Wege durch den Verdauungskanal, ihre Resorption und ihre schließliche Assimilation. Als Beispiel wählen wir die Stärke, weil bei ihr die Verhältnisse am kompliziertesten liegen, und wir das Verhalten der übrigen einfacher gebauten Zucker jeweilen im Anschluß an die einzelnen Phasen des Abbaues der Stärke besprechen können.

Zunächst trifft die Stärke — d. h. natürlich der sie enthaltende Nahrungsstoff — nach ausgiebiger Zerkleinerung durch den Kauakt mit dem Speichel zusammen. Sie erfährt schon hier eine Umwandlung. Der Speichel enthält nämlich ein diastatisches Ferment, Ptyalin[1]) genannt, welches die Stärke in Dextrine und schließlich hauptsächlich Maltose zerlegt.[2]) Letztere soll dann durch ein besonderes Ferment, die

---

[1]) Ptyalin findet sich nicht im Speichel aller Tiere, es fehlt z. B. dem der Carnivoren. Es wäre übrigens vorteilhaft, den Namen Ptyalin fallen zu lassen, weil zu leicht durch eine besondere Bezeichnung die Vorstellung geweckt wird, als hätten wir ein nur dem Speichel zukommendes Ferment vor uns. Vorläufig kennen wir nur seine Wirkung, welche mit derjenigen der unzähligen im Tier- und Pflanzenreich verbreiteten stärkespaltenden Fermente übereinstimmt. Es ist deshalb vorteilhafter und eindeutiger, diese Fermente zusammen mit dem gemeinsamen Namen diastatische oder amylolytische Fermente zu belegen. Eine spezifische Benennung wäre nur dann statthaft, wenn einwandfrei bewiesen würde, daß z. B. die Diastase des Speichels zu anderen Abbauprodukten führt als die diastatischen Fermente anderer Herkunft.

[2]) Die frühere Annahme, daß direkt Glukose entsteht, hat sich als unrichtig erwiesen. Vgl. *J Seegen:* Über die Umwandlung von Glykogen in Traubenzucker durch Speichel- und Pankreasferment. Zentralbl. f. mediz. Wissensch. Jg. **14**. 849. 1876 und

Glukase[1]), invertiert werden. Diese letztere Umwandlung spielt übrigens bei der Speichelwirkung eine untergeordnete Rolle. Der Übergang der Stärke über die Dextrinstufe zu der Maltose verläuft nicht so einfach, wie es scheinen könnte. Es sind mancherlei Zwischenprodukte beschrieben worden. Vorläufig liegt aber kein Grund vor, dieselben anzuführen, und zwar deshalb nicht, weil wir in keinem Falle wissen, ob wirklich einheitliche Substanzen vorliegen, oder ob nicht vielmehr Gemische neue Produkte vortäuschen.

Der Speichel des Menschen oder besser gesagt, dessen amylolytisches Ferment kommt wenig in die Lage, unveränderte Stärke anzugreifen. Fast ausnahmslos hat dieselbe bereits einen Prozeß durchgemacht, der ihre Angreifbarkeit durch die Diastase ungemein erleichtert. Sie ist nämlich gewöhnlich vorher gekocht, d. h. zur Quellung gebracht worden. Daß dieser Prozeß die Wirkung der Diastase sehr befördert, läßt sich leicht durch folgenden Versuch demonstrieren. Man bringt in ein Reagenzglas ungekochte Stärke mit Speichel zusammen. In einem zweiten, gleich lang dauernden Versuch setzt man denselben Speichel zu Stärkekleister. Prüft man jetzt nach bestimmter Zeit mit Jod auf unverbrauchte Stärke, so wird man im ersteren Versuche eine viel intensivere Reaktion erhalten. Prüft man umgekehrt auf Zucker[2]), so wird man im letzteren Falle größere Mengen auffinden als im ersteren.

Vom Munde aus gelangt die Stärke nebst ihren Umwandlungsprodukten mit Speichel innig vermischt in den Magen. Lange Zeit glaubte man, daß in diesem die Wirkung der Diastase sehr rasch vernichtet würde, und zwar deshalb, weil die saure Reaktion des Mageninhaltes die Diastasenwirkung aufhebt. Besonders ungünstig wirkt auf sie freie Salzsäure, von der 0·03‰ die Zuckerbildung schon hindern kann. Nun haben aber

---

Über die Umwandlung von Glykogen durch Speichel- und Pankreasferment. *Pflügers* Archiv. **19**. 106. 1879. Ferner *Otto Nasse:* Bemerkungen zur Physiologie der Kohlehydrate. *Pflügers* Archiv. **14**. 473. 1877. — *Musculus* und *v. Mering:* Über die Einwirkung von Speichel und Pankreasferment auf Glykogen und Stärke. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **1**. 395. 1877/78; ferner: Über die Umwandlung von Stärke und Glykogen durch Diastase, Speichel, Pankreas- und Leberferment. Ebenda. **2**. 403. 1878/79. Über die Umwandlung der Stärke und des Glykogens durch diastatisches Ferment. Ebenda. **4**. 93. 1880. — *v. Mering:* Über den Einfluß der diastatischen Fermente auf Stärke, Dextrin und Maltose. Ebenda. **5**. 185. 1881. — *Horace, T. Brown* und *John Heron:* Beiträge zur Geschichte der Stärke und der Verwandlungen derselben. *Liebigs* Annalen. **199**. 165. 1879 und Über die hydrolytischen Wirkungen des Pankreas und des Dünndarms. Ebenda. **204**. 228. 1880. — *E. Külz* und *J. Vogel:* Welche Zuckerarten entstehen bei dem durch tierische Fermente bewirkten Abbau der Stärke und des Glykogens? Zeitschrift f. Biol. **31**. 108. 1895.

[1]) *M. C. Tebb:* On the transformation of Maltose to dextrose. Journ. of Physiolog. **15**. 421. 1894. — *Hamburger:* Vergleichende Untersuchungen über die Einwirkung des Speichels, des Pankreas- und Darmsaftes, sowie des Blutes auf Stärkekleister. *Pflügers* Archiv. **60**. 543. 1895.

[2]) Natürlich muß man vorher Speichel und Stärke resp. Kleister auf die Abwesenheit von Zucker untersuchen.

neuere Versuche[1]) ergeben, daß die in den Magen gelangten Speisen durchaus nicht, wie man allgemein annahm, sofort vom Magensaft durchtränkt werden, sondern im Gegenteil lange Zeit unberührt liegen bleiben können. Vom Magen selbst wird kein die Kohlehydrate umwandelndes Agens abgegeben[2]), dagegen findet schon hier eine nicht unbeträchtliche Resorption der gebildeten einfachen Zucker statt.

Die Hauptverdauung der Kohlehydrate erfolgt erst im Darm, und zwar unter dem Einfluß der von der Pankreasdrüse gelieferten Diastase. Durch sie wird die zum größten Teil noch unveränderte oder doch noch wenig abgebaute Stärke völlig zerlegt, und zwar entstehen hier ähnliche oder gleiche Zwischenprodukte, wie wir sie schon bei der Speichelwirkung erwähnt haben. Die Spaltung durch die Pankreasdiastase soll nur bis zur Maltose führen. Diese soll dann durch ein besonderes Ferment, die Glukase, auch Invertin genannt, völlig gespalten werden, und zwar in Traubenzuckermoleküle. Hier im Darm erfolgt auch im wesentlichen die Aufspaltung des Rohrzuckers. Er wird vom genannten Ferment oder vielleicht, vorsichtiger ausgedrückt[3]), von einem ähnlich wirkenden invertiert, d. h. in seine beiden Komponenten Traubenzucker und Fruchtzucker aufgeteilt. Damit sind die Nahrungskohlehydrate bereits zur Resorption vorbereitet, die auch in dem Maße, in dem der Abbau erfolgt, lebhaft einsetzt.

Wir müssen noch die Frage berühren, ob auch kompliziertere Kohlehydrate, z. B. Dextrine, direkt zur Resorption kommen können. Unter normalen Umständen dürfte eine irgendwie in Betracht kommende Aufnahme dieser Stoffe durch den Darm nicht stattfinden, wenigstens sind derartige Produkte jenseits des Darmes auf den Resorptionswegen nicht anzutreffen.[4]) Rohrzucker und Maltose können direkt zur Resorption gelangen. Sie werden jedoch langsamer aufgenommen als die einfachen Zucker und müssen jedenfalls auch vor ihrer Abgabe an das Blut eine Spaltung erfahren, denn Rohrzucker z. B. wird, wenn er mit Umgehung des Darmkanales in die Blutbahn gebracht wird, nicht weiter abgebaut, sondern unverändert im Harne ausgeschieden.[5])

---

[1]) *P. Grützner:* Ein Beitrag zum Mechanismus der Magenverdauung. *Pflügers* Archiv. **106**. 463. 1905.

[2]) Nach *H. Friedenthal* (Über Amylaceenverdauung im Magen der Carnivoren. [Archiv f. (Anat. und) Physiologie. 1899. Suppl. 383]) soll der Magensaft des Hundes ein bei saurer Reaktion stark wirksames diastatisches Ferment enthalten.

[3]) Es ist wohl möglich, ja sogar wahrscheinlich, daß nicht dasselbe Ferment spaltend auf Maltose und Rohrzucker einwirkt. Für eine solche Auffassung spricht vielleicht der Umstand, daß Rohrzucker jenseits des Darmes nicht gespalten wird, während Maltose als Abbauprodukt des Glykogens auftritt und invertiert wird.

[4]) Daß bei sehr kohlehydratreicher Nahrung das Pfortaderblut auch dextrinähnliche Stoffe enthalten kann, ist allerdings u. a. von *v. Mering* [*v. Mering:* Über die Abzugswege des Zuckers aus der Darmhöhle. Archiv. f. (Anat. und) Physiologie. 379 (413). **1877**] beobachtet worden. Es ist noch unbewiesen, ob es sich um einen regelmäßigen Befund handelt.

[5]) Vgl. *Fritz Voit:* Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Zuckerarten im menschlichen Organismus nach subkutaner Injektion. Deutsches Archiv für

Das wichtigste Ergebnis des gesamten Abbaus der bis jetzt betrachteten Kohlehydrate im Verdauungskanale ist, daß durch hydrolytische Spaltung unter dem Einfluß bestimmter Fermente das eine Ziel angestrebt wird, die einfachsten Bausteine, vor allem Hexosen, herzustellen und so dem Organismus ein einheitliches Baumaterial zum Aufbau seiner Körpersubstanz zu bieten. Es geht schon aus dieser Betrachtung ohne weiteres hervor, daß die Bedeutung der Tätigkeit des Verdauungskanales mit allen ihm zur Verfügung stehenden Organen nicht nur darin beruht, die nicht diffundierbaren und damit nicht resorbierbaren Produkte, wie die Stärke z. B., in resorbierbare überzuführen. Seine Aufgabe geht weit über diese eine Wirkung hinaus.[1]) Mit dem Abbau wird das dem tierischen Organismus fremde Molekül zerstört, in ein einheitliches „indifferentes" Material verwandelt, aus dem der tierische Organismus seine eigenen Kohlehydrate aufbauen kann.

Bevor wir nun die einfachen Zucker auf ihrem Wege nach den Organen, d. h. auf ihren Resorptionsbahnen verfolgen, müssen wir uns noch zu einigen nicht unwichtigen zusammengesetzten Kohlehydraten wenden, welche eine wesentliche Rolle in unserer Ernährung spielen. Es sind dies der mit der Milch eingeführte Milchzucker und dann die zahlreichen mit der Pflanzennahrung außer der Stärke aufgenommenen Kohlehydrate, vor allem die Zellulose. Der Milchzucker wird offenbar im Darme in seine Komponenten zerlegt, namentlich bei Tieren, welche an Milchnahrung gewöhnt sind, also vor allem im Säuglingsalter.[2]) Bei vielen Tieren dagegen scheint ein den Milchzucker spaltendes Ferment im Darmkanale zu fehlen. Was in diesen Fällen aus dem Milchzucker wird, ist vorläufig unklar, wahrscheinlich wird er in der Darmwand selbst weiter umgewandelt. Von großer Wichtigkeit ist die Frage nach der Verwertung der in Form von Zellulose dem Organismus zugeführten Kohlehydrate. Für die Fleischfresser spielt diese gar keine Rolle und für die Omnivoren keine ausschlaggebende, die Herbivoren dagegen beziehen einen nicht unbeträchtlichen Teil der Kohlehydrate der Nahrung in Form von Zellulose. Nun wird diese weder vom Speichel, noch vom Magen-, Pankreas- und Darmsaft angegriffen, vorausgesetzt, daß die Wirkung der immer vorhandenen Spaltpilze ausgeschaltet wird. Hier setzt die Tätigkeit der den Darm bevölkernden Mikroorganismen (die „Darmflora") ein, die gewissermaßen mit

klin. Medizin. 58. 523. 1897. — *Ernst Weinland:* Über das Auftreten von Invertin im Blut. Zeitschr. f. Biolog. **47**. 279. 1905.

[1]) Vgl. *Emil Abderhalden:* Die Bedeutung der Verdauung der Eiweißkörper für deren Assimilation. Zentralblatt für Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten. **5**. Nr. 24. 647. 1904.

[2]) Vgl. *F. Röhmann* und *J. Nagano:* Über die Resorption und die fermentative Spaltung der Disaccharide im Dünndarm des ausgewachsenen Hundes. *Pflügers* Archiv. **95**. 60. 1903. — Vgl. auch *Ernst Weinland:* Beiträge zur Frage nach dem Verhalten des Milchzuckers im Körper, besonders im Darme. Zeitschr. f. Biolog. **38**. 16. 1899. — Über Laktase des Pankreas. Ebenda. **38**. 606. 1899 und Über die Laktase des Pankreas. Ebenda **40**. 1900.

dem tierischen Organismus eine Symbiose eingegangen sind. Daß die Zellulose tatsächlich im Darme umgewandelt wird, geht daraus hervor, daß in den Fäkalien nicht mehr die ganze eingeführte Zellulosemenge nachzuweisen ist.[1]) Außerhalb des Organismus wird Zellulose z. B. von dem reichlich Bakterien enthaltenden Darmsafte des Pferdes[2]) bei Körpertemperatur bis zu 70% gelöst. Zucker entsteht hierbei nicht, dagegen läßt sich in großen Mengen ein entweichendes Gas nachweisen. Das Gemisch wird während des Versuches sauer. Die gebildeten Reaktionsprodukte sind von *Tappeiner*[3]) untersucht worden. Er fand bei der Einwirkung von Fleischextrakt, welches er mit Bakterien aus dem Panseninhalt infiziert hatte, auf entfettete Watte Kohlensäure, Methan und Fettsäuren (Essigsäure, Buttersäure, Valeriansäure). Es ist wohl möglich, daß der Abbau der Zellulose im Darmkanale in ähnlicher Weise erfolgt. Ganz aufgeklärt ist das Verhalten der Zellulose in diesem jedoch noch nicht. Es ist auch möglich, daß nur ein Teil der Zellulose in genanntem Sinne abgebaut wird, während ein weiterer Teil in anderer Weise, vielleicht unter der Mitwirkung des Darmepithels selbst in eine resorbierbare und assimilierbare Form übergeführt wird. Nicht nur der Pflanzenfresser vermag die Zellulose zu verwerten, auch die omnivoren Tiere nutzen wenigstens einen Teil derselben aus. Durch die Untersuchungen von *v. Knieriem* ist erwiesen, daß der menschliche Darm von der zarten Zellulose junger Gemüse einen Teil löst. Bis zu 40% der aufgenommenen Zellulose waren im Kot nicht mehr nachweisbar.[4])

Die Zellulose spielt besonders bei den einen langen Darm besitzenden Tieren — in erster Linie bei den Herbivoren, aber auch bei den Omnivoren — noch eine ganz besondere Rolle, wie die folgenden Versuche lehren. Werden Kaninchen mit zellulosefreier Nahrung gefüttert, so gehen sie in kurzer Zeit zugrunde. Die Ursache dieser Erscheinung liegt darin, daß dem Darme durch das Weglassen der Zellulose aus der Nahrung ein

---

[1]) Welchen Nährwert die Zellulose im allgemeinen besitzt, ist noch unentschieden, ja es wird sogar ein solcher für die reinen Pflanzenfresser geleugnet. Vgl. hierüber: *W. Henneberg* und *F. Stohmann:* Beiträge zu einer rationellen Fütterung der Wiederkäuer. Braunschweig 1860 und 1864. — Über die Bedeutung der Zellulosegärung für die Ernährung der Tiere. Zeitschr. f. Biol. **21**. 613. 1885. — *v. Knieriem:* Über die Verwertung der Zellulose im tierischen Organismus. Ebenda. **21**. 67. 1885. — *H. Weiske, B. Schulze* und *E. Flechsig:* Kommt der Zellulose eiweißsparende Wirkung bei der Ernährung der Herbivoren zu? Ebenda. **22**. 373. 1886. — *E. Wolff:* Grundlagen für die rationelle Fütterung des Pferdes. Landwirtsch. Jahrbücher. **49**. Suppl. III. 1887. — *N. Zuntz:* Bemerkungen über die Verdauung und den Nährwert der Zellulose. *Pflügers* Archiv. **49**. 477. 1891.

[2]) *Viktor Hofmeister:* Über Zelluloseverdauung beim Pferde. Archiv für wissensch. und prakt. Heilkunde. Bd. **11**. H. 1 u. 2. 1885.

[3]) *H. Tappeiner:* Untersuchungen über die Gärung der Zellulose, insbesondere über deren Lösung im Darmkanale. Zeitschr. f. Biol. **20**. 52. 1884; **24**. 105. 1888 und *Hoppe-Seyler:* Über die Gärung der Zellulose mit Bildung von Methan und Kohlensäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **10**. 401. 1886.

[4]) *v. Knieriem:* l. c.

gewohnter, rein mechanischer Reiz entzogen wird. Infolgedessen wird die Peristaltik stark verlangsamt, der Darminhalt häuft sich an und bewirkt offenbar infolge von dessen weitgehender Fäulnis Darmentzündung. Daß diese Erklärung richtig ist, beweist der Umstand, daß die Versuchstiere am Leben blieben, wenn ihnen zur Nahrung statt der Zellulose ganz unverdauliche Hornspäne verabreicht wurden.[1])

Die Spaltpilze des Magen-Darmkanals greifen nicht nur die Zellulose, sondern auch andere Kohlehydrate an. Aus diesem Grunde verläuft der Abbau der komplizierten Kohlehydrate in Wirklichkeit nicht so glatt, wie er eben geschildert wurde. Andrerseits ist die Zersetzung durch die Bakterien im allgemeinen keine sehr umfangreiche und sehr von den äußeren Bedingungen abhängig. Man findet als Umwandlungsprodukte Milchsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Buttersäure etc., ferner auch Alkohol, zugleich entwickelt sich Kohlensäure, Wasserstoff und Methan.[2]) Es sind übrigens auch Mikroorganismen bekannt, wie z. B. das Bacterium thermo[3]), welche die Stärke in gleicher Weise abbauen, wie die durch den Speichel oder den Pankreassaft gelieferte Diastase und so die Verzuckerung des Amylums unterstützen.

Es ist die Frage aufgeworfen worden, ob die Darmflora, d. h. die mannigfaltigen den Darmkanal bewohnenden Mikroorganismen unbedingt notwendig zur vollen Ausnutzung der Nahrung sind, oder ob wir sie nicht vielmehr als richtige Parasiten zu betrachten haben. Zu ihrer Entscheidung stellten *Nuttall* und *Thierfelder*[4]) folgenden Versuch an. Sie entnahmen schwangeren Meerschweinchen kurz vor Eintritt der Geburt durch den Kaiserschnitt das oder die Jungen und brachten sie unter peinlichster Einhaltung der Asepsis in einen sorgfältig sterilisierten Käfig. Bekanntlich werden die Meerschweinchen im Gegensatz zu den ihnen verwandten Tieren sehr entwickelt zur Welt gebracht, ja sie können sofort nach der Geburt die Nahrung der erwachsenen Tiere aufnehmen. Es gelang nun, die auf die genannte Art aus dem Mutterleibe entfernten Meerschweinchen, welche, wie die spätere Untersuchung lehrte, während des ganzen Versuches steril geblieben waren, längere Zeit (8 Tage) mit sterilisierter Nahrung (Milch und Cakes) und in steriler Umgebung am Leben zu erhalten. Die Versuchstiere nahmen in normaler Weise an Gewicht zu. Damit wäre bewiesen, daß der tierische Organismus auch ohne Bakterien auskommt. Die Versuche sind deshalb besonders wertvoll, weil sie an einem Tiere angestellt sind, welches infolge seiner Ernährung mit Vegetabilien besonders auf Bakterien angewiesen zu sein scheint. Nun läßt sich ja gegen den Versuch wohl geltend machen, daß er nur beweist, daß Meerschweinchen offenbar Milch und

[1]) *v. Knieriem:* l. c. S. 98.

[2]) Vgl. bezüglich der Literatur: *H. Tappeiner:* Die Gase des Verdauungsschlauches der Pflanzenfresser. Zeitschr. f. Biol. **19**. 228. 1883.

[3]) *J. Wortmann:* Untersuchungen über das diastatische Ferment der Bakterien. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **6**. 287. 1882.

[4]) *Georg H. F. Nuttall* und *H. Thierfelder:* Tierisches Leben ohne Bakterien im Verdauungskanal. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **21**. 109. 1895/96. Ebenda **22**. 62. 1896/97.

Cakes bei Ausschluß von Bakterien gut ausnutzen, dagegen bleibt die Frage ganz unentschieden, ob das Resultat dasselbe geblieben wäre, wenn eine an Zellulose reiche Nahrung als Futter gedient hätte.

Zu anderen Resultaten als *Nuttall* und *Thierfelder* gelangte *Schottelius.*[1]) Er wählte als Versuchstiere Hühnchen, die steril ausgebrütet wurden und in steril gehaltenen Räumen sterile Nahrung erhielten. Die Versuchstiere zeigten trotz reichlicher Nahrungsaufnahme fortwährend Hunger und gingen in derselben Zeit ein wie ohne Nahrung belassene Hühnchen. Sobald dem Futter Bakterien aus Hühnerfäzes zugesetzt wurden, erholten sich die Tiere und nahmen an Gewicht zu. In neuester Zeit hat *Moro*[2]) ganz ähnliche Versuche mit den Larven der Knoblauchkröte ausgeführt. Es gelang ihm, diese 35 Tage lang steril aufzuziehen. Es ergab sich, daß die sterilen Larven gegenüber Kontrolltieren, die in Wasser, welches Fäzes des Muttertieres enthielt, aufgewachsen waren, ganz erheblich an Gewicht und in ihrer gesamten Entwicklung zurückblieben.

Bei der Besprechung der Kohlehydrate haben wir erwähnt, daß die im Pflanzenreich so außerordentlich verbreiteten Zucker der Fünfkohlenstoffkette, die Pentosen resp. deren Kondensationsprodukte, die Pentosane, als Nahrungsmittel speziell der ausschließlich pflanzenfressenden Tiere nicht ohne Bedeutung seien. Durch die Arbeiten von *Stone*[3]) und *Weiske*[4]) ist erwiesen, daß Pflanzenfresser die Pentosane der Vegetabilien bis zu 50 und 60% ausnutzen. Während bei den genannten Versuchen ein Gemisch von Pentosanen (Arabane, Xylane, Methylpentosane) verfüttert wurde, hat neuerdings *Slowtzow*[5]) reines Xylan an Kaninchen verabreicht. Es wurden im Kot 17·1—66·8% des eingeführten Pentosans unverändert ausgeschieden. Der Rest ist ohne Zweifel im Organismus verwertet worden, nachdem vorher offenbar ein Abbau zu einfacheren Zuckern (Pentosen) stattgefunden hatte.

Vom Darme aus werden die durch Abbau aus den komplizierteren Kohlehydraten, sowie die bereits in dieser Form eingeführten Zucker (z. B. Traubenzucker) rasch resorbiert. Den durch den Darm aufgenommenen Nahrungsstoffen stehen zwei Wege offen, um in den allgemeinen Kreislauf zu gelangen. Einmal erfolgt der Transport vom Darme weg direkt durch die Blutbahn, und zwar durch das Pfortadersystem. Diesen Weg

---

[1]) *M. Schottelius:* Die Bedeutung der Darmbakterien für die Ernährung. Archiv für Hygiene. **34**. 210. 1899 und **42**. 48. 1902.

[2]) *Moro:* Morphologische und biologische Untersuchungen über die Darmbakterien des Säuglings. IV. Der *Schottelius*sche Versuch am Kaltblüter. Jahrbuch für Kinderheilkunde. Bd. **62**. H. 4. 1905.

[3]) *W. E. Stone:* Verdaulichkeit der Pentosen. American chemical Journal. **14**. 9. 1892.

[4]) *Weiske:* Über die Verdaulichkeit der in den vegetabilischen Futtermitteln enthaltenen Pentosane. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **20**. 489. 1895.

[5]) *B. Slowtzow:* Schicksal der Pentosane (des Xylans) im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **34**. 181. 1901.

Albin v. Rudno, Rudzinski: Über die Bedeutung der Pentosane als Bestandteile der Futtermittel, insbesondere des Roggenstrohs. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **40**. 317. 1904.

schlagen die Salze, Kohlehydrate und Proteïne ein. Sie gelangen zunächst in die Leber und können erst nach deren Passierung, nachdem sie zum Teil wichtige Veränderungen erlitten haben, in die allgemeine Blutbahn gelangen. Die zweite Bahn ist durch die Chylusbahnen gekennzeichnet, die die resorbierten Stoffe, vor allem Fett, nach dem Ductus thoracicus leiten, der sie dann in die Vena anonyma und damit in den allgemeinen Kreislauf überführt.

Auf die Versuche, welche beweisen, daß die resorbierten Kohlehydrate tatsächlich ersteren Weg einschlagen, werden wir bei der Besprechung der Resorption der Fette zurückkommen.

Um sich einen Begriff von den Vorgängen bei der Überführung des Zuckers in die Blutbahn zu machen und um zu verstehen, wieso es möglich ist, daß große Mengen von Kohlehydraten, z. B. 500 *g* in verhältnismäßig kurzer Zeit in die Blutbahn, speziell in die Pfortader übergeführt werden können, ohne daß eine irgendwie beträchtliche Steigerung des Zuckergehaltes des Blutes auftritt, muß man sich der durch die außerordentlich feinen Blutkapillarnetze geschaffenen, ganz enormen Oberfläche der Resorptionsbahnen erinnern. Mit dem Abbau der komplizierteren Kohlehydrate zu den einfachen Zuckern geht die Resorption fortwährend Hand in Hand. Obgleich die Zuckerteilchen an tausend und abertausend Stellen in die Blutbahn übergehen, und obgleich sie sofort weiterbefördert werden, müßte natürlich doch eine der resorbierten Zuckermenge entsprechende Zunahme des Blutzuckers eintreten. Der Umstand, daß dies nicht der Fall ist — der normale Gehalt des Blutes an Zucker 0·5—1·5 *g* im Liter bleibt konstant —, kann seine Erklärung nur darin finden, daß der resorbierte Zucker in dem Maße, in dem er dem Blute zufließt, auch wieder diesem entzogen wird. Dies ist nun tatsächlich der Fall, und zwar ist das Regulationsorgan des ganzen Kohlehydratumsatzes im tierischen Organismus die Leber. Sie fängt den resorbierten Zucker ab und erhält dadurch den Gehalt des Blutes an Zucker konstant. Durch die Tätigkeit der Leberzellen werden die Traubenzuckermoleküle wieder unter Wasseraustritt zusammengefügt, es entsteht ein neues Polysaccharid, das Glykogen. Mit dieser Umwandlung entzieht der tierische Organismus in genau derselben Weise, wie die Pflanze bei der Stärkebildung, den zirkulierenden Zucker dem Stoffwechsel und bewahrt ihn vor der Verbrennung, um ihn im geeigneten Momente wieder „flüssig" zu machen. Diese Etappe im Kohlehydratstoffwechsel des tierischen Organismus läßt sich leicht durch folgenden Versuch demonstrieren. Eine Reihe von Kaninchen z. B. wird so lange ohne jedes Futter gehalten, bis nach gewonnenen Erfahrungen der Glykogengehalt der Organe, speziell der Leber, ein möglichst geringer geworden ist. Dies ist ungefähr am 10. Tage der Fall. Wie wir später sehen werden, kann der Glykogenverbrauch durch Muskelarbeit (sei es durch wirkliche körperliche Leistung — Hunde läßt man z. B. im Tretrade laufen —, sei es durch die durch Strychninvergiftung erzeugten Muskelzuckungen) sehr beschleunigt und so der Versuch abgekürzt werden. Ein Teil der Versuchstiere erhält jetzt

eine an Kohlehydraten reiche Nahrung. Tötet man jetzt die Versuchstiere, und zwar sowohl die Hungertiere als die mitten in der Verdauung begriffenen gefütterten Kaninchen, so ergibt die quantitative Bestimmung des Glykogens der Leber, daß erstere nur Spuren, letztere dagegen große Mengen desselben enthalten.[1]) Dieser Befund ist ganz regelmäßig und heute wird ein direkter Zusammenhang zwischen den aufgenommenen Kohlehydraten, d. h. speziell dem resorbierten Traubenzucker und dem Glykogen wohl kaum mehr bezweifelt.[2]) Daß die Leber tatsächlich aus Zucker direkt Glykogen bildet, hat neuerdings *Karl Grube*[3]) festgestellt. *Grube* durchblutete die Leber von Hunden mit zuckerhaltigem Blut und konnte eine, wenn auch geringe Zunahme des Leberglykogens nachweisen. Eine Frage für sich ist die, ob alle Kohlehydrate, z. B. auch die Pentosen, Glykogenbildner sind. Wir werden später noch auf diesen Punkt ausführlicher zurückkommen, hier interessiert uns vorläufig nur die Frage, wie sich die wichtigsten Kohlehydrate der Nahrung in dieser Beziehung verhalten, nämlich die Stärke, der Rohrzucker und der Traubenzucker. Erstere zerfällt schließlich, wie wir gesehen haben, in Glukosemoleküle, solche liefert auch die Saccharose. Aus letzterer entsteht jedoch nicht nur Traubenzucker, sondern in gleicher Menge Fruchtzucker, also eine Ketohexose. Es fragt sich nun, ob auch dieser zu Glykogen aufgebaut wird, ob aus ihm ein besonderes Glykogen hervorgeht oder aber, ob die Fruktose zunächst in Traubenzucker[4]) übergeführt wird und dann gemeinsam mit der übrigen Glukose zum Aufbau des Glykogens Verwendung findet. Allgemein nahm man bis vor kurzem letztere Umwandlung an. Erst neuer-

[1]) Vgl. *F. W. Pavy:* Phil. Transact. for 1860. S. 579 und Researches of the nature and treatment of Diabetes. London 1862. Ferner The Physiology of Carbohydrates. 1894. Vgl. vor allem: *E. W. Pflüger:* Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit. S. 182. 2. Aufl. Martin Hager. Bonn 1905 und *Max Cremer:* Physiologie des Glykogens. Ergebnisse d. Physiologie. (Asher und Spiro.) Jg. 1. S. 803. 1902. Beide Arbeiten enthalten ausführliche Literaturangaben.

[2]) *Carl Voit* hat zudem gezeigt, daß beim Kaninchen bei subkutaner Einführung von Traubenzucker in der Leber Glykogenvermehrung bis zu 8% auftritt. (Über die Glykogenbildung nach Aufnahme verschiedener Zuckerarten. Zeitschr. f. Biol. **28**. 245. (288.) 1891.) — Vgl. auch *Erwin Voit:* Die Glykogenbildung aus Kohlehydraten. Zeitschrift f. Biol. **25**. 551. 1889.

[3]) *Karl Grube:* Weitere Untersuchungen über Glykogenbildung in der überlebenden, künstlich durchströmten Leber. *Pflügers* Archiv. **107**. 490. 1905.

[4]) Eine derartige Umwandlung ist uns durch die Arbeiten von *C. A. Lobry de Bruyn* und *W. Alberda van Ekenstein* (Einwirkung von Alkalien auf Kohlehydrate. Wechselseitige Umwandlung von Glukose, Fruktose und Mannose ineinander. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **28**. 3078. 1895 und Recueil d. trav. chim. des Pays Bas. **14**. 103. 156) leicht verständlich geworden. Diese beiden Autoren zeigten, daß Glukose, Fruktose und Mannose in alkalischer Lösung leicht ineinander übergehen. Die Umwandlung von Mannose in Glukose ist ebenso interessant wie die der Fruktose in Glukose, denn auch erstere kommt als Material zur Glykogenbildung in Betracht. So spielt in Japan ein natürlich vorkommendes Mannan für die Einwohner als Volksnahrungsmittel dieselbe Rolle wie für uns die Stärke. Vgl. *R. Löw* und *Tsuji:* Landwirtschaftliche Versuchsstationen. **45**. 433. — Vgl. auch *John Haycraft:* Lävulose bei Diabetikern. Ihre teilweise Umwandlung in Glukose. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **19**. 137. 1894.

dings sind Tatsachen bekannt geworden, welche uns vielleicht zu einer anderen Auffassung zwingen. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß nach der Pankreasexstirpation beim Hunde nicht nur Zucker im Harn erscheint, sondern daß gleichzeitig auch die Glykogenbildung in der Leber gestört wird, und zwar soll diese Störung viel ausgesprochener sein, wenn Traubenzucker verabreicht wird, als bei der Eingabe von Fruktose. Wie dieses Resultat zu deuten ist, ist vorläufig noch unklar.

Bei einer an Kohlehydraten reichen Nahrung kann die Leber nicht alles Glykogen fassen. Der Glykogenvorrat der Leber des Menschen beträgt höchstens 150 *g*. Einen eben so großen Betrag können die Muskeln aufnehmen, vorausgesetzt, daß nicht schon in diesen Organen größere Glykogenvorräte vorhanden sind. Da nun letzteres unter normalen Umständen sehr oft der Fall ist, müssen wir die Frage beantworten, was aus dem nicht als Glykogen deponierten Zucker wird. An einen direkten Verbrauch so großer Zuckermengen ist gar nicht zu denken, andrerseits steigt der Zuckergehalt der Organe und speziell des Blutes auch dann nicht über eine bestimmte, mit großer Zähigkeit festgehaltene Grenze, wenn die für das Glykogen vorhandenen Speicher gefüllt sind. Hier begegnen wir zum ersten Male der Frage nach der Transformation der einen Nahrungsstoffe in andere. Sie wird uns noch eingehend beschäftigen. Es sei hier nur vorausgreifend bemerkt, daß der Überschuß an Zucker offenbar in Form von Fett deponiert wird, eine Erscheinung, der wir auch im Pflanzenreiche begegnen und die bei der Ablagerung von Nahrungsstoffen in ruhenden Samen und umgekehrt bei deren Nutzbarmachung zur Zeit der Keimung eine große Rolle spielt.

Es fragt sich nun, was aus den Glykogenvorräten wird. Wie wir schon gesehen haben, verschwindet das Glykogen allmählich aus den Depots, sobald keine Nahrung zugeführt und sobald Arbeit geleistet wird. Der erste, welcher die Beziehungen des Glykogens zur Muskelarbeit klar erkannte, war *Claude Bernard*.[1]) Er fand, daß im Winterschlaf befindliche Tiere große Mengen Glykogen in der Leber besitzen, und zwar in den Leberzellen, in dem Gewebe der Muskeln und den Lungen. Sobald die Tiere erwachten und sich bewegten, sah *Claude Bernard* das Glykogen schwinden. Ferner machte er die Beobachtung, daß bei gut genährten Säugetieren und Vögeln das Muskelgewebe in Ruhe — sei es spontan, sei es künstlich nach Durchtrennung des dieses versorgenden Nerven — Glykogen anhäuft, das wieder verschwindet, sobald der Muskel Arbeit leistet.

Direkte Versuche sind von *S. Weiß*[2]) ausgeführt worden. Er verglich den Glykogengehalt der hinteren Extremitäten des Frosches, von denen die eine bis zur Erschöpfung tetanisiert worden war, während die andere zur Kontrolle diente und ruhte. Das Glykogen des tätigen Muskels

---

[1]) *Claude Bernard:* De la matière glycogène considérée comme condition de développement de certains tissus chez le foetus, avant l'apparition de la fonction glycogénique du foie. Compt. rend. d' l'Acad. des Sciences. **48**. 673 (vgl. Anmerkung S. 683) 1859.

[2]) *S. Weiß:* Sitzungsber. der Wiener Akad. der Wiss. **64**. Abt. 1.

nahm um 24·27—50·43% ab. Endlich hat *Th. Chandelon*[1]) folgenden Versuch ausgeführt. Er durchschnitt einem Kaninchen die Nn. ischiadici und crurales und fand in den gelähmten Muskeln nach 2—5 Tagen eine Zunahme an Glykogen von 5·51—172·4%. Auch *Marcuse*[2]) hat solche Beobachtungen angestellt. Er fand folgende Glykogenwerte:

Versuch	Glykogenprozente der nicht gereizten Muskeln	Glykogenprozente der gereizten Muskeln
I	0·748	0·539
III	0·749	0·461
IV	0·589	0·395
V	0·542	0·341
Mittel	0·657	0·434

Auf andere Weise ist endlich *Eduard Külz*[3]) zu demselben Resultate gelangt. Er ließ einen gut ernährten Hund einen schweren Wagen ziehen. Das Versuchstier wog 45.500 *g* und lief im ganzen 9 Stunden 40 Minuten. Er wurde durch Verbluten getötet. Die Glykogenbestimmung ergab einen Gesamtbestand von 52·0531 *g*, d. h. pro Kilogramm Tier 1·16 *g*. Der Glykogengehalt eines gut genährten, nicht ermüdeten Hundes beträgt pro Kilogramm bis 38 *g*. Zum Vergleiche sei noch erwähnt, daß ein Hund von ungefähr derselben Größe nach 28tägigem Hungern pro Kilogramm Körpergewicht 1·5 *g* Glykogen besaß. Somit hatte also der schwer arbeitende Hund in 9 2/3 Stunden seinen Glykogenvorrat verbraucht, den das ruhende hungernde Tier erst nach 28 Tagen eingebüßt hatte. *Külz* hat an weiteren drei Hunden dasselbe Experiment mit demselben Erfolge wiederholt.

Eine weitere Bestätigung, daß offenbar die Kohlehydrate in erster Linie als Quelle der Muskelkraft dienen, hat vor allem der interessante Versuch von *Fick* und *Wislicenus*[4]) erbracht. Diese Forscher stellten sich die Frage, welche Stoffe bei angestrengter Muskelarbeit in erster Linie abgebaut werden. Vor allem galt es, die damals herrschende Ansicht *J. Liebigs*[5]), daß der Muskel auf Kosten seiner Eiweißsubstanzen Arbeit

[1]) *Th. Chandelon:* Über die Einwirkung der Arterienunterbindung und der Nervendurchschneidung auf den Glykogengehalt der Muskeln. *Pflügers* Archiv. **13**. 626. 1876.

[2]) *W. Marcuse:* Über die Bildung von Milchsäure bei der Tätigkeit des Muskels und ihr weiteres Schicksal im Organismus. *Pflügers* Archiv. **39**. 425. 1886. — Vgl. auch *Eduard Manché:* Über die das Muskelglykogen betreffenden Angaben von *Weiß* und *Chandelon*. Zeitschr. f. Biol. **25**. 163. 1889.

[3]) *Eduard Külz:* Beiträge zur Kenntnis des Glykogens. S. 41. 1891.

[4]) *A. Fick* und *J. Wislicenus:* Über die Entstehung der Muskelkraft. Vierteljahresschrift der Züricher naturforschenden Gesellsch. **10**. 317. 1865.

[5]) *Justus Liebig:* Chemische Briefe. 1857. Vgl. die Stellung *Liebigs* zu der Annahme von *Fick* und *Wislicenus:* Über die Gärung und die Quelle der Muskelkraft. *Liebigs* Annalen. **153**. 1 und **157**. 1870. — Vgl. auch *C. Voit:* Über die Entwicklung der Lehre von der Quelle der Muskelkraft und einiger Teile der Ernährung seit 25 Jahren. Zeitschr. f. Biol. **6**. 305. 1870. — Vgl. u. a. auch *Felix Schenk:* Über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Eiweißzersetzung im menschlichen Organismus. Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. **2**. 21. 1874.

leiste, experimentell zu prüfen. War dies der Fall, dann war zu erwarten, daß die Stickstoffausfuhr bei anstrengender Muskelarbeit beträchtlich gesteigert würde. *Fick* und *Wislicenus* bestiegen die 1956 *m* über dem Spiegel des Brienzersee, dem Ausgangsorte, gelegene Spitze des Faulhorns. 17 Stunden vor dem Abmarsch und während des ganzen Steigens (6 Stunden) wurde nur stickstofffreie Nahrung aufgenommen, ebenso die 6 nachfolgenden Stunden. Der so während des Aufstieges und der darauffolgenden 6 Stunden entleerte Harn wurde sorgfältig gesammelt und der Stickstoffgehalt genau bestimmt. Aus den gefundenen Werten ergab sich, daß *Fick* 38·3 *g* und *Wislicenus* 37 *g* Eiweiß zersetzt hatte. Diesen Eiweißmengen entsprechen je ca. 250 Wärmeeinheiten = 106.000 *kg* Arbeit. Berechnet man die wirkliche Arbeitsleistung dieser Forscher, dann kommt man zu folgenden Zahlen. *Wislicenus* wog 76 *kg*. Durch das einfache Heben dieser Körperlast auf die Faulhornspitze waren 76 × 1956 = 148.656 *kg* Arbeit geleistet worden! Schon diese Zahlenwerte zeigen, daß aus Eiweiß allein die geleistete Arbeit nicht hervorgegangen sein kann. Noch eklatanter wird dies, wenn man bedenkt, daß die aus Eiweiß berechnete Kalorienzahl zu hoch ist, weil dem betreffenden Wert die Verbrennungswärmen des Kohlenstoffs und Wasserstoffs zugrunde gelegt sind. Nun findet jedoch eine solche Ausnutzung der Spannkräfte des Eiweiß im tierischen Organismus nicht statt, indem dieses nicht vollständig zu Kohlensäure und Wasser verbrannt wird, sondern ein Teil des Kohlenstoffs und Wasserstoffs, mit dem größten Teil des Stickstoffs des Eiweiß zusammen den Organismus in Form von Harnstoff verläßt. Die Menge des aus dem Eiweiß hervorgehenden Harnstoffs beträgt beim Menschen etwa $^1/_3$ des Gewichtes des zersetzten Eiweiß. Man müßte somit von der oben angegebenen Kalorienzahl $^1/_3$ von der Verbrennungswärme des Harnstoffs abziehen. Andrerseits ist zu beachten, daß die von den beiden Forschern geleistete Arbeit in Wirklichkeit viel größer war. Vor allem ist die vom Zirkulations- und Respirationsapparat geleistete Arbeit in Betracht zu ziehen. *Fick* und *Wislicenus* schätzen diese Arbeit allein auf 30.000 *kg/m*. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß bei jeder Bewegung, jedem Schritt Arbeit geleistet wird, die in Wärme umgewandelt für die wirkliche Arbeitsleistung verloren geht. Nach *Helmholtz* wird nur $^1/_5$ von der Verbrennungswärme der zersetzten Stoffe in äußere Arbeit verwandelt. Wir können aus diesen Versuchen den sicheren Schluß ziehen, daß auf keinen Fall mit Eiweiß allein die geleistete Arbeit bestritten worden ist, dagegen sind wir nicht berechtigt, die stickstofffreien Substanzen allein in Betracht zu ziehen. Jedenfalls war die alte *Liebig*sche Theorie unhaltbar geworden.

Exaktere Beweise für die Ansicht, daß die Muskelarbeit im wesentlichen auf Kosten der stickstofffreien Substanzen geleistet wird, hat *C. Voit*[1]) erbracht. Er ließ einen Hund im Tretrade laufen, und verglich die während

---

[1]) *Carl Voit:* Über die Verschiedenheiten der Eiweißzersetzung beim Hungern. Zeitschr. f. Biol. 2. 307 (339). 1866.

der Arbeitszeit im Urin ausgeschiedene Stickstoffmenge mit der in Ruhe vor und nach dieser Periode im Harn enthaltenen. Es ergab sich, daß die 24stündige Stickstoffausscheidung während der Arbeit im Vergleich zu den Ruhewerten entweder gar nicht oder nur wenig gesteigert war. *O. Kellner*[1]), der mit Pferden arbeitete, fand dasselbe Resultat, sobald er den Versuchstieren reichliche Mengen von Kohlehydraten verabreichte. War dies nicht geschehen, so stieg die Stickstoffausscheidung im Harn beträchtlich an. Schließlich hat *Voit*[2]) entsprechende Versuche am Menschen ausgeführt, und zwar bestimmte er nicht nur die Stickstoffausscheidung, sondern zu gleicher Zeit die der Kohlensäure und indirekt die Sauerstoffaufnahme. Die Stickstoffausscheidung blieb an den Arbeitstagen dieselbe wie in Ruhe, dagegen stiegen Kohlensäureausscheidung und Sauerstoffaufnahme ganz bedeutend an.[3])

Die vermehrte Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung ist auch durch das direkte Experiment am Muskel selbst beobachtet worden, indem der Gehalt dieser Gase im Venenblut eines ruhenden und eines tetanisierten Muskels verglichen wurde.[4]) Der ruhende Muskel nimmt aus dem Blute mehr Sauerstoff auf als er in der Kohlensäure wieder an dieses abgibt. Offenbar hält die Muskelzelle in irgend einer Form Sauerstoff zurück. Man kann direkt von einer Sauerstoffaufspeicherung sprechen. Diese Sauerstoffmengen kommen bei angestrengter Arbeit wieder zum Vorschein, indem dann der Muskel mehr Sauerstoff in Form von Kohlensäure an das Blut abgibt, als er aus dem Blute bezieht. Zu gleicher Zeit entzieht auch der Muskel dem Blute viel energischer den Sauerstoff als in der Ruhe, denn das venöse Blut enthält während der Arbeit weniger Sauerstoff und mehr Kohlensäure als das des ruhenden Muskels. Daß offenbar nicht nur Oxydations-, sondern auch Spaltungsprozesse als Quelle der Muskelkraft dienen können, werden wir später sehen.

Wir müssen nun die Frage beantworten, in welcher Art das Glykogen abgebaut und in welcher Weise es bei der Muskelarbeit verwendet wird. Ferner interessiert uns die Frage, in welchem Zusammenhange das größte Reservedepot für Glykogen, nämlich das Leberglykogen, zum Verbrauch der Muskeln an Kohlehydraten steht. Das Glykogen wird nach allen bis-

---

[1]) *O. Kellner:* Landwirtsch. Jahrbücher. **8.** 701. 1879 und **9.** 651. 1880.

[2]) *Voit:* L. c. Zeitschr. f. Biol. **2.** 307. 488. 1866.

[3]) Dies war schon *Lavoisier* bekannt: *Seguin* und *Lavoisier:* Premier mémoire sur la respiration des animaux. Mém. de l'acad. des Sciences. 688 und 696. 1789. — Vgl. an neueren Versuchen in dieser Richtung: *N. Zuntz, J. Frentzel* und *W. Loeb:* Über die Bedeutung der verschiedenen Nährstoffe als Erzeuger der Muskelkraft: Archiv f. (Anat. und) Physiologie. 541. 1894. *C. Speck:* Über die Quelle der Muskelkraft. Ebenda. 465. 1895. — *Klas Sondén* und *R. Tigerstedt:* Untersuchungen über Respiration und den Gesamtstoffwechsel des Menschen. Skand. Archiv f. Physiol. **6.** 181, 1895. *O. Krummacher:* Über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Eiweißzersetzung. Zeitschr. f. Biol. **33.** 117. 1896.

[4]) *C. Ludwig* und *Sczelkow:* Wiener Sitzungsber. **45.** 171. 1862. Zeitschr. f. ration. Medizin. **17.** 106. 1862. — *Max v. Frey:* Versuche über den Stoffwechsel des Muskels. Archiv für (Anat. und) Physiol. 533. 1885.

herigen Erfahrungen nicht direkt oxydiert, sondern es zerfällt vorher in seine Bausteine, nämlich in Traubenzucker. Dies geht aus den Untersuchungen von *J. Ranke*[1]) und *Otto Nasse*[2]) direkt hervor. Ersterer untersuchte bei einer Anzahl von Fröschen den Zuckergehalt der Hinterschenkel, und zwar so, daß die eine hintere Extremität in Ruhe belassen, die andere vorher gereizt (Tetanus) worden war. Mehrere Bestimmungen ergaben auf die trockene Substanz des ruhenden Muskels berechnet 0·058% Zucker, auf die des tetanisierten 0·082%. Die Vermehrung an Zucker betrug somit beim letzteren 41%. Die Hydrolyse des Glykogens erfolgt ganz offenbar, wie bereits *Magendie*[3]) erkannte, durch ein Ferment, das in seiner Wirkung mit der uns bereits bekannten Diastase übereinstimmt. Auch in der Leber wird das aufgespeicherte Glykogen in gleicher Weise abgebaut.[4]) Hier sind neben Traubenzucker auch die Zwischenstufen Dextrin und Maltose nachgewiesen. Sie dürften wohl auch beim Abbau des Glykogens im Muskel auftreten, sie sind jedoch in einwandfreier Weise noch nicht isoliert worden. Daß die Hydrolyse des Glykogens in der Leber nicht als direkte Zelltätigkeit aufzufassen ist, sondern durch ein von der Leberzelle abtrennbares Ferment bewirkt wird, hat bereits im Jahre 1873 *v. Wittich*[5]) klar bewiesen. Er zeigte, daß es gelingt, aus der vollständig blutleeren, mit Alkohol gehärteten Leber mit Glyzerin ein Ferment auszuziehen, das Glykogen spaltet. Daß dieses Ferment nicht dem Blute, sondern der Leberzelle angehört, bewies *v. Wittich* dadurch, daß nach oft wiederholtem, gründlichem Auswaschen der Leber immer wieder diastatisches Ferment erhalten wurde. Man kann auch, wie *Pavy* nachwies, Leber mit Alkohol behandeln, trocknen und dann beliebig lange aufbewahren. Wird ein solches Präparat mit Wasser digeriert, so erhält man immer wieder die Diastasenwirkung. Gegen diese Versuche läßt sich der Einwand erheben, daß die Zuckerbildung auf Mikroorganismen zurückzuführen ist, eine Annahme, die nach den neueren Erfahrungen beim Arbeiten mit Organen und Organextrakten eine große Berechtigung hat.[6]) Nun hat aber *E. Salkowski*[7])

---

[1]) *J. Ranke:* Tetanus. S. 168. Leipzig 1865.

[2]) *Otto Nasse:* Beiträge zur Physiologie der kontraktilen Substanz. *Pflügers* Archiv. 2. 97. 1869.

[3]) *Magendie:* Note sur la présence normale du sucre dans le sang. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **23**. 189. 1846.

[4]) *Musculus* und *v. Mering:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 2. 416. 1878/79. — *E. W. Pavy:* The Physiology of Carbohydrates. 125 u. 132. London 1894. — *E. Külz* und *J. Vogel:* Welche Zuckerarten entstehen bei dem durch tierische Fermente bewirkten Abbau der Stärke und des Glykogens? Zeitschr. f. Biol. **31**. 108. 1895.

[5]) *v. Wittich:* Über das Leberferment. *Pflügers* Archiv. 7. 28. 1873.

[6]) Bezüglich der gegenteiligen Ansicht, nämlich daß die Zuckerbildung aus Glykogen ein Lebensprozeß der Leberzelle ist, vgl. *M. Foster:* Text-book of Physiology, appendix by *Sheridan Lea*, S. 58. 98. — *Noël Paton:* Hepatic Glycogenesis. Transactions of the Royal Soc. 1894 u. Phil. Transact. **185 B**. 233. 1894.

[7]) *E. Salkowski:* Deutsche mediz. Wochenschr. Nr. 16. 1888 und Über fermentative Prozesse in den Geweben. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 554. **1890** und Über Zuckerbildung und andere Fermentationen in der Hefe. Zentralbl. f. die medizin. Wissensch.

nachgewiesen, daß die Zuckerbildung auch in Chloroformwasser sich vollzieht. Da Chloroform in wässeriger Lösung jede Protoplasmawirkung und ferner die Wirkung von Mikroorganismen aufhebt, so ist durch das genannte Experiment einmal bewiesen, daß die Zuckerbildung aus Glykogen nicht auf die Tätigkeit von Bakterien etc. zurückzuführen ist und ferner, daß die Leberzelle als solche nicht in Betracht kommt, sondern die Hydrolyse des Glykogens auf ein lösliches Ferment zurückzuführen ist. *Salkowski* hat diese wichtige Tatsache durch folgenden Versuch klargestellt: Er entnahm einem Kaninchen, das 17 Stunden vor dem Tode 10 *g* in Wasser gelösten Rohrzucker in den Magen erhalten hatte, die Leber, die er nach Entfernung der Gallenblase und der großen Gallengänge zerhackte und zerrieb. Gleiche Gewichtsmengen Leberbrei wurden nun einmal direkt mit Chloroformwasser in eine Flasche gefüllt, das andere Mal vorher gekocht und dann mit der gleichen Menge Chloroformwasser versetzt. Nach 68stündigem Digerieren wurden in beiden Auszügen Glykogen und Zucker bestimmt. Der Auszug des ersteren Versuches (ungekochter Leberbrei) ergab reichlich Zucker und kein Glykogen, während beim Kontrollversuch (gekochte Leber) viel Glykogen und nur Spuren von Zucker nachgewiesen werden konnten. Die quantitative Bestimmung ergab beim ersten Versuch 48·28 *g* Zucker, beim zweiten (Kontrollversuch) 3·65 *g*.

Wie wir gesehen haben, steht der Glykogengehalt der Leber und derjenige der Muskeln in einem bestimmten Zusammenhang. Bei angestrengter Muskelarbeit sehen wir nicht nur die Glykogenvorräte der Muskeln verschwinden, sondern in erster Linie diejenigen der Leber. Es ist naheliegend, das Glykogendepot der Leber gewissermaßen als Zentrale für alle Glykogenlager des Organismus aufzufassen. Von ihnen aus werden alle anderen Vorräte ergänzt. Der Transport des Leberglykogens erfolgt auf dem Blutwege, und zwar wird es nicht als solches, sondern, wie wir gesehen haben, in Form von Traubenzucker fortgeführt. Nun zeigt der Organismus selbst im Hunger das Bestreben, den Zuckergehalt des Blutes auffallend konstant zu halten. Werden nun die Glykogenvorräte der Muskeln aufgebraucht, so werden die Muskelzellen das Bestreben haben, aus dem Zucker des Blutes ihre Vorräte zu ergänzen. Mithin müßte das Blut an Zucker verarmen. Dies wird nun dadurch vermieden, daß fortwährend in dem Maße, in dem Zucker aus dem Blute verschwindet, von der Leber Glykogen abgebaut und an dieses Traubenzucker abgegeben wird.[1]) Es ist angegeben worden, daß auch höhere

Jg. 27. Nr. 13. 227. 1889. — Vgl. auch *Otto Nasse:* Rostocker Ztg. Nr. 105. 1889, ferner *E. Salkowski:* Zeitschrift f. klin. Med. S. 90. 1891 und Kleinere Mitteilungen physiol.-chem. Inhaltes. (Notiz über das diastatische Ferment der Leber.) *Pflügers* Archiv. **56**. 339 (351). 1894. — Ferner: *Arthus* und *Huber:* Arch. de Physiol. 651. 1892.

[1]) Die Annahme von *J. Seegen* (Die Zuckerbildung im Tierkörper, ihr Umfang und ihre Bedeutung. Berlin 1890, und Studien über Stoffwechsel im Tierkörper. Berlin 1887), daß der Blutzucker vom Nahrungseiweiß stamme, das Leberglykogen dagegen wahrscheinlich der Fettbildung diene, ist nicht haltbar. — Vgl. *R. Böhm* und *F. A. Hoffmann:* Über die postmortale Zuckerbildung in der Leber. *Pflügers* Archiv. **23**. 205. 1880. — *H. Girard:* Über die postmortale Zuckerbildung in der Leber. *Pflügers* Archiv.

Spaltprodukte des Glykogens direkt forttransportiert werden, so Dextrin und Maltose. Wie weit diese Beobachtungen richtig sind, und in welchem Umfange eine derartige Überführung stattfindet, läßt sich nicht entscheiden. Jedenfalls haben sie viel an Bedeutung verloren, seitdem man weiß, daß das Blutserum ein Ferment enthält, das Glykogen und Stärke in Traubenzucker überführt.[1]) Daß die Muskeln imstande sind, aus Glukose Glykogen zu bilden, hat schon *Külz* nachgewiesen. Er konnte nach subkutanen Zuckerinjektionen bei entleberten Fröschen Zunahme des Muskelglykogens feststellen.[2])

Daß ferner der Zuckergehalt des Blutes direkt von der Leber abhängig ist, geht daraus hervor, daß der Blutzucker sinkt und schließlich verschwindet, wenn die Leber aus dem Kreislauf ausgeschaltet wird.[3])

Während der Abbau der Kohlehydrate im Darmkanal, die Resorption der Spaltprodukte und deren Schicksal im tierischen Organismus von ihrer Aufstapelung als Glykogen an bis zu der wieder erfolgten Aufspaltung zu Traubenzucker in den Grundzügen klargelegt ist, fehlt uns ein exakter Einblick in die Art der Verbrennung der gebildeten Glukose. Wir kennen zwar die Endprodukte: Kohlensäure und Wasser, und wissen, daß eine Oxydation stattfindet, unklar bleibt jedoch vorläufig, über welche Produkte diese führt. Die Zerstörung des Zuckers ist von *Lépine*[4]) u.a. auf das Vorhandensein eines glukolytischen Fermentes im Blut und in den Geweben zurückgeführt worden. Schon *Claude Bernard*[5]) war es bekannt, daß der Zuckergehalt des Blutes beim Stehen allmählich abnimmt. In neuerer Zeit sind in fast allen Organen derartig wirkende Fermente nachgewiesen

---

41. 294. 1887. — *E. Cavazzani:* Über die Zuckerbildung in der Leber. Archiv f. (Anat. und) Physiol. 539. 1898.

[1]) *M. Bial:* Über die diastatische Wirkung des Blut- und Lymphserums. *Pflügers* Archiv. **52**. 137. 1892 und Ebenda. **54**. 73. 1893. — Vgl. auch *Röhmann:* Über die Verzuckerung von Stärke durch Blutserum. Bericht der Deutschen Chem. Ges. **25**. 3654. 1892.

[2]) *E. Külz:* Bildet der Muskel selbständig Glykogen? *Pflügers* Archiv. **24**. 64. 1881.

[3]) Vgl. u a. *Tangl* und *Vaughan Harley:* Beiträge zur Physiologie des Blutzuckers. *Pflügers* Arch. **61**. 551. 1895. — *F. W. Pavy* and *R. L. Siau:* The influence of ablation of the liver on the sugar contents of the blood. Journal of Physiol. **29**. 375. 1903. — *Minkowski:* Über den Einfluß der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. **21**. 41. 1886. — *Fr. Schenk:* Über den Zuckergehalt des Blutes nach Blutentziehung. *Pflügers* Archiv. **57**. 553. 1894.

[4]) *R. Lépine:* Sur la présence normale, dans le chyle, d'un ferment destructeur du sucre. Compt. rend. d. l'Acad. des Sciences. **110**. 742. 1890. — *R. Lépine* und *Barral:* Sur le pouvoir glycolytique du sang et du chyle. Ebenda. **110**. 1314. 1890. — Sur la destruction du sucre dans le sang in vitro. Ebenda. **112**. 146. 1891. — Sur l'isolement du ferment glycolytique du sang. Ebenda. **112**. 411. 1891. — Sur le pouvoir glycolytique du sang chez l'homme. Ebenda. **112**. 604. 1891. — Sur la détermination exacte du pouvoir glycolytique du sang. **112**. 1185. Vgl. auch 1414. 1891. — De la glycolyse du sang circulant dans les tissus vivant. Ebenda. **113**. 118. 1891. — Sur la production du ferment glycolytique. Ebenda. **120**. 139. 1895. — *Lépine:* Le ferment glycolytique et la pathogénie du diabète. Paris 1891. — *O. Nasse* und *F. Framm:* Bemerkungen zur Glykolyse. *Pflügers* Archiv. **63**. 203. 1896.

[5]) *Claude Bernard:* Leçons sur le diabète. Deutsch von *Posner*. S. 120. 1878.

worden. Es ist schwer zu entscheiden, ob in allen Fällen eine Mitwirkung von Mikroorganismen ausgeschlossen war, und welchen Anteil dieser Abbau des Traubenzuckers im lebenden Gewebe hat. Jedenfalls besteht vorläufig keine Berechtigung zur Annahme, daß die gesamte Zuckerzerstörung auf das genannte Ferment zurückzuführen ist. In diesem Zusammenhang sei auch auf die Arbeiten von *Stoklasa*[1]) hingewiesen. *Stoklasa* hat aus den Preßsäften der verschiedensten Organe (Muskeln, Leber, Lunge, Pankreas) durch Fällung mit Alkohol-Äther Fermente gewonnen, welche in sterilisierter Zuckerlösung ohne Mitwirkung von Bakterien eine alkoholische Gärung bewirkten. Das Verhältnis der gebildeten Kohlensäure und des Alkohols war dasselbe wie bei der durch Hefezymase hervorgerufenen alkoholischen Gärung. Der Abbau der Kohlehydrate bleibt bei den genannten Produkten nicht stehen, sondern führt unter Sauerstoffzutritt zu Essigsäure und Ameisensäure. Es ist vorläufig schwer zu entscheiden, welche Rolle die alkoholische Gärung im lebenden Organismus spielt, und ob ihr überhaupt eine Bedeutung zukommt. Jedenfalls umschließen *Stoklasas* Beobachtungen die Möglichkeit der Lieferung von Spannkräften ohne Sauerstoffzufuhr. Daß der tierische Organismus offenbar auch einfache Spaltungsvorgänge als Quelle seiner Leistungen benutzt, zeigen die interessanten Versuche von *Hermann*[2]), *Pflüger*[3]) und *Bunge*.[4]) *Hermann* wies nach, daß ein ausgeschnittener Muskel, aus dem kein Sauerstoff mehr auspumpbar ist, in einem sauerstofffreien Medium arbeiten und Kohlensäure produzieren kann. Daneben beobachtete *Hermann* noch die Bildung einer Säure (Milchsäure). *Pflüger* gelang es, einen Frosch bei einer Temperatur von wenigen Graden über 0° in einer sauerstofffreien Atmosphäre 25 Stunden lebensfähig zu erhalten. Dabei schied das Versuchstier beträchtliche Kohlensäuremengen aus. Schließlich wies *G. v. Bunge* nach, daß der Spulwurm der Katze, Ascaris mystax, 4—5 Tage in vollkommen sauerstofffreien Medien leben

[1]) *Julius Stoklasa*, *John Jelinek* und *Eugen Vitek:* Der anaerobe Stoffwechsel der höheren Pflanzen und seine Beziehung zur alkoholischen Gärung. *Hofmeisters* Beitr. **3**. 460. 1903 und Die intramolekulare Atmung der Zuckerrübe. Zeitschr. f. Zuckerind. Böhmens. **27**. 633. 1903. — *Julius Stoklasa* und *F. Czerny:* Isolierung des die anaerobe Atmung der Zelle der höher organisierten Pflanzen und Tiere bewirkenden Enzyms. Beiträge zur Kenntnis der aus der Zelle höher organisierter Tiere isolierten gärungserregenden Enzyme. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **36**. 4058. 1903. — *Julius Stoklasa:* Alkoholische Gärung im Tierorganismus und die Isolierung gärungserregender Enzyme aus Tiergeweben. *Pflügers* Archiv. **101**. 311. 1904. — Beiträge zur Kenntnis der aus der Zelle höher organisierter Tiere isolierten gärungserregenden Enzyme. Zentralbl. für Physiol. **17**. 465. 1903. — Über Kohlehydratverbrennung im tierischen Organismus. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **38**. 664. 1905.

[2]) *Hermann:* Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln. Berlin 1867.

[3]) *E. Pflüger:* Über die physiologische Verbrennung in den lebenden Organismen. *Pflügers* Archiv. **10**. 251. 1875.

[4]) *G. Bunge:* Über das Sauerstoffbedürfnis der Darmparasiten. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 8. 48. 1883/84. — Über das Sauerstoffbedürfnis der Schlammbewohner. Ebenda. **12**. 565. 1888. — Weitere Untersuchungen über die Atmung der Würmer. Ebenda. **14**. 318. 1889.

und sich gleichzeitig äußerst lebhaft bewegen kann. Es darf nun aus diesen interessanten Versuchen keinesfalls geschlossen werden, daß der tierische Organismus seine Muskelarbeit etwa ausschließlich auf Kosten der durch Spaltung frei werdenden Energie ausführt! Die Quantität der auf diese Weise erzeugten lebendigen Kraft wäre ja viel zu gering. Andrerseits ist es denkbar, daß die Zelle durch einen teilweisen Abbau, d. h. durch Spaltungen ohne Sauerstoffaufnahme und nachfolgender Oxydation der gebildeten Spaltprodukte die ihr zu Gebote stehende lebendige Kraft abstuft, d. h. je nach Bedarf bald ganz oder auch vorläufig nur teilweise ausnutzt. So liefern 100 *g* Traubenzucker bei ihrer vollständigen Verbrennung zu Kohlensäure und Wasser 3939 Kalorien (= 1,674.000 *kg/m* Arbeit). Bei der alkoholischen Gärung, d. h. bei der Spaltung von 100 *g* Traubenzucker in Kohlensäure und Äthylalkohol werden nur 372 Kalorien (= 158.100 *kg/m* Arbeit) gebildet.

Bei der Muskelarbeit beobachtet man, daß die sonst amphotere Reaktion des Muskelgewebes in eine saure umschlägt. Diese Änderung der Reaktion ist wenigstens zum Teil auf die Bildung von Fleischmilchsäure zurückzuführen. Man brachte ihre Entstehung früher allgemein in direkten Zusammenhang mit der Umsetzung der Kohlehydrate. In neuerer Zeit ist diese Angabe vielfach bestritten worden. Es ist vorläufig unentschieden, in welcher Beziehung die Milchsäure zur Arbeitsleistung des Muskels steht. Es ist möglich, daß sie ihre Entstehung Spaltungsvorgängen, welche durch ungenügende Sauerstoffzufuhr bedingt sind, verdankt. Andrerseits ist es auch denkbar, daß die gebildete Milchsäure mit der Kohlehydratverbrennung im Muskel gar nichts zu tun hat, sondern sich vom Eiweißabbau herleitet. Wir werden später sehen, daß das Eiweißspaltprodukt Alanin in naher Beziehung zur Milchsäure steht und durch diese Aminosäure manches andere Abbauprodukt der Proteïne.[1])

Die Rolle der Kohlehydrate im tierischen Organismus ist mit der Lieferung von lebendiger Kraft als Quelle der Muskelkraft nicht erschöpft.

---

[1]) Vgl. u. a.: *Astaschewsky:* Über die Säurebildung und den Milchsäuregehalt der Muskeln. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **4**. S. 397. 1880. — *J. W Warren:* Über den Einfluß des Tetanus der Muskeln auf die in ihnen enthaltenen Säuren. *Pflügers* Archiv. **24**. 391. 1881. — *Arthur Heffter:* Beiträge zur Chemie des quergestreiften Muskels mit Berücksichtigung der Totenstarre und einigen Vergiftungen. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **31**. 225. 1893. — *Moritz Werther:* Über die Milchsäurebildung und den Glykogenverbrauch im quergestreiften Muskel bei der Tätigkeit und bei der Totenstarre. *Pflügers* Archiv. **46**. 63. 1890. — *P. Spiro:* Beiträge zur Physiologie der Milchsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **1**. 111. 1877/78. — *Zillesen:* Über die Bildung von Milchsäure und Glykogen in den Organen bei gestörter Zirkulation und bei der Kohlensäurevergiftung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **15**. 387. 1891. — *T. Araki:* Über die Bildung von Milchsäure und Glykose im Organismus bei Sauerstoffmangel. (Über die Wirkung von Morphium, Amylnitrit, Kokain.) Zeitschr. f. physiol. Chemie. **15**. 335 u. 546. 1891 und Zeitschr. f. physiol. Chemie. **16**. 453. 1892. — *F. Hoppe-Seyler:* Bemerkungen zu der Mitteilung des Herrn *T. Araki* über die Wirkung des Sauerstoffmangels. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **19**. 476. 1894. 4.

Vor allem kommen sie auch als Wärmequelle in Betracht. So kann man den Glykogenvorrat eines Kaninchens durch einfaches Abkühlen zum Verschwinden bringen.[1]) Die Kohlehydrate nehmen ohne Zweifel auch an den Lebensprozessen der einzelnen Zellen lebhaften Anteil. Auch an ihrem Aufbau sind sie beteiligt. Einstweilen wissen wir jedoch über die Art ihres Vorkommens und ihrer Bindung im Zellkomplex so gut wie gar nichts. Auf das Vorkommen von Pentosen, und zwar speziell der Xylose in den Nukleoproteiden haben wir schon hingewiesen. Wir werden später sehen, daß Anzeichen dafür vorliegen, daß auch Hexosen als Baumaterial der Kernsubstanzen dienen können.

---

[1]) *E. Külz:* Über den Einfluß der Abkühlung auf den Glykogengehalt der Leber. *Pflügers* Archiv. 24. 14. 1881.

Vorlesung V.

Kohlehydrate.

IV.

Abbau und Aufbau der Kohlehydrate im tierischen Organismus.

Wir haben in der letzten Vorlesung die wichtige Tatsache kennen gelernt, daß das Blut unter den verschiedensten physiologischen Bedingungen stets einen konstanten Zuckergehalt aufweist. Weder steigt derselbe bei kohlehydratreicher Ernährung, noch fällt er wesentlich im Hunger. Diese Erscheinung läßt sich nur durch die Annahme außerordentlich feiner Regulationsmechanismen erklären, die einerseits zwischen den Aufstapelungsorganen des Zuckers und andrerseits den Verbrauchsstätten bestehen müssen. Sobald aus irgend einem Grunde der Zuckergehalt über die Norm ansteigt, erscheint Zucker im Harn. Dies kann z. B. eintreten, wenn dem tierischen Organismus auf einmal eine große Menge Zucker in den Darmkanal eingeführt wird. In diesem Fall vermag er diesen nicht rasch genug dem allgemeinen Stoffwechsel zu entziehen und ihn als Glykogen resp. als Fett abzulagern. Diese Fähigkeit ist eine beschränkte.[1]) Man bezeichnet die Menge von Zucker, die der Organismus zu assimilieren vermag, als Assimilationsgrenze und die Zuckerausscheidung, wenn diese überschritten wird, als alimentäre Glukosurie. Diese Grenze ist individuell verschieden. Im allgemeinen ist die Gefahr einer Überschwemmung des Blutes mit Zucker bei normaler Ernährungsweise gering, weil unter gewöhnlichen Umständen die Hauptmasse an Kohlehydraten in Form von Stärke und Rohrzucker aufgenommen wird. Ein plötzlicher Zerfall dieser Zuckerarten im Darmkanal ist nicht zu befürchten, im Gegenteil erfolgt hier der Abbau allmählich von Stufe zu Stufe, so daß schon von hier aus eine gewisse Regulation der Zuckerresorption gegeben ist.

---

[1]) Vgl. *Franz Hofmeister:* Über Resorption und Assimilation der Nahrungsstoffe. Über die Assimilationsgrenze der Zuckerarten. Archiv f. experim. Path. und Pharmak. 25. 240. 1889.

Die **Assimilationsgrenze** für Kohlehydrate kann durch verschiedene Momente stark herabgesetzt werden. Es gilt dies namentlich für das Zentralorgan des Kohlehydratstoffwechsels, die **Leber**. Schon *Claude Bernard*[1]) war es bekannt, daß die Aufspeicherung des Zuckers in Form von Glykogen und dessen Abbau zu Traubenzucker, beides Funktionen der Leberzellen — teils direkt, teils indirekt — vom **Nervensystem** abhängig sind. Er bewies dies durch folgenden klassischen, zuerst am Kaninchen ausgeführten Versuch. Wird einem Kaninchen eine bestimmte Stelle des verlängerten Markes verletzt, so tritt nach kurzer Zeit Zucker im Harn auf. Diese Stelle wird nach oben durch den Ursprung beider Nn. acustici, unten durch eine Linie, welche die Austrittsstellen der Nn. vagi verbindet, begrenzt. Der Versuch wird so ausgeführt, daß man nach Fixierung des Kaninchens die Spitze des Troikarts in der Medianlinie auf das Os occipitale gleich an der Protuberantia occipitalis superior aufsetzt und nun vorsichtig durchsticht, bis man auf die Pars basillaris stößt. Das Instrument durchbohrt hierbei die Schädeldecke, das Kleinhirn und die hinteren und mittleren Stränge des verlängerten Markes. Schon 1—2 Stunden nach dieser Operation findet man Zucker im Harn. Die Zuckerausscheidung dauert nicht lange an. Gewöhnlich verschwindet sie nach 5—6 Stunden, selten dauert sie länger. Bei Hunden erstreckt sich diese Glukosurie über längere Zeit. *Claude Bernard* beobachtete selbst während 7 Tagen Zuckerausscheidung. Der Zuckergehalt des Harnes ist im allgemeinen nicht hoch. Seine Menge beträgt gewöhnlich 2—3%.[2]) *Claude Bernard* gibt bereits als Ursache der Zuckerausscheidung eine Vermehrung des Blutzuckers an. Statt der üblichen 0·1—0·15% fand er über 0·3%. Der **Zuckerstich**, wie die geschilderte Operation genannt wird, gelingt auch bei **Vögeln**[3]) und **Fröschen**.[4])

Von größter Bedeutung für die ganze Auffassung dieser Art von Glukosurie war eine Beobachtung von *F. W. Dock.*[5]) Er fand, daß der Zuckerstich nur dann gelang, wenn er wohlgenährte Tiere verwandte, d. h. solche, welche einen **Glykogenvorrat** besaßen, dagegen versagte die Operation gänzlich, wenn er Hungertiere zu den Versuchen benutzte. *Naunyn*[6]) kam zu demselben Resultate. Er zeigte ganz eindeutig, daß der Erfolg des Zuckerstiches ausschließlich vom Ernährungszustande der Versuchstiere abhängig ist. Immer findet man bei der Sektion der einige Zeit nach dem Zuckerstich getöteten Versuchstiere, daß die Leber **glykogenfrei** geworden ist. Daß die Leber die Eigenschaft, Zucker in Form von Glykogen aufzuspeichern, verloren hat, geht auch aus folgender Beobachtung hervor. Wird einem normalen, durch Hunger möglichst glykogenfrei gemachten Tiere eine Trauben-

[1]) *Claude Bernard:* Leçons (Cours du semestre d'hiver) 1854—55. S. 289.

[2]) *Hédon:* Diabète. Dictionnaire de Physiol. 4. 812.

[3]) *M. Bernhardt:* Über den Zuckerstich bei Vögeln. *Virchows* Archiv. 59. 407. 1874.

[4]) *M. Schiff:* Untersuchungen über die Zuckerbildung. Würzburg. 1859.

[5]) *F. W. Dock:* Über die Glykogenbildung in der Leber und ihre Beziehungen zum Diabetes. *Pflügers* Archiv. 5. 571. 1872.

[6]) *B. Naunyn:* Beiträge zur Lehre vom Diabetes mellitus. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. 3. 85. 1875.

zuckerlösung in die Mesenterialvene eingeführt, so erscheinen nur geringe Mengen Zucker im Harn. Wird derselbe Versuch mit einem Tiere, an dem der Zuckerstich ausgeführt worden ist, angestellt, so tritt nach der Injektion des Zuckers bald eine starke Glukosurie auf.[1])

Es fragt sich nun, in welchem Zusammenhang der Zuckerstich und die Zuckerüberschwemmung des Organismus stehen. *Claude Bernard* bewies durch den folgenden Versuch, daß die Nn. vagi hierbei eine Rolle spielen.[2]) Wird nämlich nach deren Durchschneidung am Halse der Zuckerstich ausgeführt, so ist er ebenso wirksam, wie wenn die Nn. vagi intakt wären. Reizt man den peripheren Stumpf des N. vagus, so beobachtet man keine Glukosurie. Sie tritt jedoch alsbald auf, wenn das zentrale, d. h. das mit der Medulla oblongata zusammenhängende Ende gereizt wird. Bei einem solchen Versuche konnte *Claude Bernard* durch die Sektion nachweisen, daß der ganze Körper des Versuchstieres mit Zucker überschwemmt war. Am meisten Zucker fand er in den Lebervenen. *Claude Bernard* wies ferner nach, daß die Durchschneidung der Nn. vagi am Halse die Leber in der Folge zuckerfrei macht. Er schließt aus all diesen Versuchen, daß in der Medulla oblongata ein Zentrum zur Regulation des Zuckerumsatzes in der Leber vorhanden ist. Die Vermittlung, d. h. die Reizleitung, besorgt der N. vagus. Die Zuckerbildung nach Reizung des zentralen Vagusstumpfes faßt *Claude Bernard* als einen reflektorischen Vorgang auf[3]), und zwar sollen die Lungenäste des Vagus die auf das Zuckerzentrum wirkenden Fasern führen, denn nach Durchschneidung der Nn. vagi über der Leber und unter der Lunge zeigte sich kein Einfluß auf die Zuckerbildung der Leber mehr.

Es fragt sich nun, auf welchem Wege das Zuckerzentrum auf die Leber einen Einfluß ausübt. *Claude Bernard* durchschnitt das Rückenmark in verschiedener Höhe unter der Medulla oblongata und fand, daß die leitenden Bahnen in den oberen Teilen des Rückenmarkes liegen müssen, denn dessen Durchschneidung unter dem ersten Dorsalwirbel hebt die Einwirkung des Zuckerzentrums auf die Zuckerbildung der Leber auf. Eine wichtige Bestätigung dieser Schlußfolgerung erbrachten *C. Eckhards*[4]) Versuche. Diese ergaben, daß nach der Durchschneidung beider Nn. vagi und sympathici am Halse der Zuckerstich noch wirksam bleibt. Nach der Durchtrennung der beiden Nn. splanchnici hat er jedoch keinen Erfolg mehr. Dieses letztere Ergebnis weist darauf hin, daß der Zuckerstich durch Innervation auf der Bahn der Nn. splanchnici auf den Kohlehydratumsatz der Leber wirkt.

Nach diesen Ergebnissen müssen wir annehmen, daß die Zuckerbildung der Leber direkt von einem Zentrum der Medulla oblongata reguliert wird.

---

[1]) Vgl. die Zusammenstellung von *P. Levene:* Die zuckerbildende Funktion des Nervus vagus. Zentralbl. f. Physiol. 8. 397. 1894.

[2]) Vgl. auch *C. Eckhard:* Beiträge zur Anat. und Physiol. 8. 77. 1879.

[3]) Vgl. *E. F. Pflüger:* Das Glykogen. l. c. 386.

[4]) *C. Eckhard:* Beiträge zur Anat. und Physiol. 4. 138.

Die Nn. vagi leiten die zentripetalen Reize und die Nn. splanchnici vermitteln die zentrifugalen. Wie wir später bei der Besprechung der Verdauung und speziell der Abhängigkeit der Sekretion der Verdauungsdrüsen von bestimmten Nerveneinflüssen sehen werden, hat diese Annahme nichts Auffallendes an sich.

Unentschieden haben wir bis jetzt die Frage gelassen, ob nur die Leber nach dem Zuckerstich den Zucker abgibt, oder aber, ob der im Harn auftretende Zucker auch anderen Organen entstammt. Durch die Versuche von *Moos*[1]) und *Moritz Schiff*[2]) ist bewiesen, daß nur die Zuckerbildung der Leber beeinflußt wird. Werden nämlich die Gefäße der Leber unterbunden, dann wird der Zuckerstich unwirksam. Besonders schön zeigen dies die Experimente von *Schiff*. Dieser Forscher erzeugte bei 8 gleich großen Fröschen durch den Zuckerstich Glukosurie. Nach 2—$4^3/_4$ Stunden ließ sich Zucker im Harn feststellen. Nun wurde allen Versuchstieren die Leber bloßgelegt, aus der Bauchwunde herausgezogen, und alle Gefäße dieses Organs und der Gallengang mit einer Fadenschlinge umfaßt. Bei vier Versuchstieren wurde die Fadenschlinge zugezogen, bei den übrigen dagegen nicht. Während nun bei den letzteren die Glukosurie fortdauerte, nahm sie bei den ersteren mehr und mehr ab und nach 3 Stunden war der Harn zuckerfrei.

Unklar ist bis jetzt, auf welche Weise die vermehrte Zuckerbildung hervorgebracht wird. Man kann sich verschiedene Vorstellungen machen. Aus der ganzen Art, wie das in der Leber aufgestapelte Glykogen plötzlich in Traubenzucker umgewandelt wird, gewinnt man den Eindruck, als ob eine bedeutende Steigerung der normalen Diastasenwirkung eingetreten sei. Man kann an eine gesteigerte Produktion von Diastase denken, andrerseits wäre es auch denkbar, daß das Glykogen der Leber unter normalen Verhältnissen doch nicht, wie allgemein angenommen wird, einfach in den Leberzellen gewissermaßen als Fremdkörper eingelagert ist, sondern in chemischer, wenn auch lockerer Verbindung sich vorfindet, und daß in dem Maße in dem Glykogen von der Leberzelle abgegeben, d. h. Glykogen frei wird, auch die Diastase mit ihrer Wirkung einsetzt. Durch Beeinflussung der Leberzellen, sei es durch den Zuckerstich, sei es durch andere Reizungen des Zuckerzentrums, könnte alles Glykogen aus der lockeren Bindung gelöst und der Diastase ausgeliefert werden, welche, so lange das Glykogen gebunden ist, keinen Angriffspunkt hat. *Claude Bernard* selbst bezog die vermehrte Zuckerbildung auf eine gesteigerte Blutzirkulation, die durch eine Beeinflussung des vasomotorischen Zentrums durch den Zuckerstich bedingt sein sollte. Er dachte dabei an die durch Reizung der Chorda tympani mit der Steigerung der Speichelsekretion auftretende Vermehrung der Blutzirkulation in der Glandula sub-

[1]) *Moos:* Arch. f. wissenschaftl. Heilkunde. 4. 37.
[2]) *Moritz Schiff:* Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber. S. 76. Würzburg 1859.

maxillaris. *R. Heidenhain*[1]) hat jedoch bewiesen, daß die vermehrte Speichelsekretion auch ohne Steigerung der Blutzirkulation eintreten kann, und daß somit die Chorda tympani offenbar spezifische Absonderungsnerven führt. In analoger Weise kann man sich vorstellen, daß auch die Nn. splanchnici Fasern führen, welche einen direkten Einfluß auf die Zuckerbildung der Leberzellen ausüben.

In innigem Zusammenhang mit der durch den Zuckerstich erzeugten Glukosurie steht eine andere Beobachtung. Wird nämlich eine 1%ige Kochsalzlösung[2]) in das Gefäßsystem eingebracht, so tritt Glukosurie auf. Werden dagegen vorher die Nn. splanchnici durchschnitten, so ist die Kochsalzinfusion unwirksam. Ganz gleich verhält sich Morphium.[3]) In neuerer Zeit hat nun *Martin H. Fischer*[4]) diese Versuche in exakterer Weise in direkten Zusammenhang mit der Zuckerstichglukosurie gebracht. Zunächst wies *Fischer* nach, daß statt der $^1/_6$ molekularen Kochsalzlösung, die er Kaninchen in Mengen von 75—100 *ccm* pro Minute in die Blutbahn einführte, auch $^1/_6$ mol. Lösungen anderer Natriumsalze, z. B. Na Br, Na J, $NaNO_3$ verwendet werden können.[5]) Ferner zeigte *Fischer*, daß offenbar keine dauernde Schädigung irgend eines Organes die Ursache der Glukosurie bildet, indem es ihm gelang, die durch die Kochsalzinfusion bewirkte Glukosurie zu beseitigen, und zwar durch Calciumchloridlösung. Erneute Infusion von Kochsalzlösung ruft dann wieder Glukosurie hervor. Je höher die Konzentration der angewandten Natriumlösungen ist, um so rascher erscheint Zucker im Harn.

Fischer suchte nun festzustellen, auf welche Gewebe die Natriumsalze in erster Linie einwirken, um die Glukosurie hervorzubringen. *Fischer* erinnerte sich dabei der Untersuchungen von *Külz*, die den Nachweis erbracht hatten, daß die Glukosurie nur dann eintritt, wenn die Nn. splanchnici intakt sind. Durchschneidet man diese, so läßt sich durch Infusion von Natriumlösungen keine Zuckerausscheidung hervorrufen, auch wird eine schon bestehende Glukosurie aufgehoben. Es lag nahe, die Salzwirkung auf ähnliche Weise aufzufassen, wie die durch die Nn. vagi auf das Zuckerzentrum übermittelten Reize. *Fischer* suchte die Wirkung des Kochsalzes möglichst zu lokalisieren. Zu diesem Zwecke band er Kaninchen die Arteria axillaris ab und injizierte die Kochsalzlösung in das zentrale Ende dieser Arterie, so daß das Kochsalz durch die Arteria vertebralis direkt in die Medulla oblongata gelangte. Wurden die Salzlösungen auf diesem Wege

---

[1]) *Rudolf Heidenhain:* Über die Wirkung einiger Gifte auf die Nerven der Glandula submaxillaris. *Pflügers* Archiv. 5. 309. 1872 und Einige Versuche an den Speicheldrüsen. Ebenda. **9**. 335. 1874.

[2]) *C. Eckhard:* Beiträge zur Anat. u. Physiol. 8. 77. 1879.

[3]) *Külz: Eckhards* Beiträge. **6**. 177. 1872.

[4]) *Martin H. Fischer:* Weitere Versuche über die Hervorrufung und Hemmung von Glukosurie bei Kaninchen durch Salze. *Pflügers* Archiv. **106**. 80. 1904 u. **109**. 1. 1905. — Vgl. auch University of California Publications. Physiology. **1**. 77. 1903 und **1**. 87. 1904.

[5]) Auch Li Cl, K Cl, $SrCl_2$ erzeugen Glukosurie. NH_4Cl dagegen ist ohne Einfluß.

eingespritzt, so erschien der Zucker etwas früher und in größerem Betrage im Urin, als wenn dieselbe Menge derselben Salzlösung in ein peripheres Gefäß eingeführt wurde. Auch waren die auf ersterem Wege erzeugten Glukosurien viel schwererer Art als die auf die letztere Weise hervorgerufenen und hielten auch länger an. Der Prozentgehalt des Urins an Zucker stieg bis auf 7·3 %. Diese Versuche machen es wahrscheinlich, daß die eingeführten Salze auf dasselbe Zentrum einwirken, das durch den Zuckerstich getroffen wird.

Wir kennen noch andere Gifte, welche Glukosurie erzeugen, so das Strychnin. Dieses ist wirkungslos, wenn das Rückenmark mit Ausnahme der obersten Partien exstirpiert wird. Da das Strychnin bei entleberten Fröschen keine Zuckerausscheidung im Urin bewirkt, so dürfte auch hier die Glukosurie auf eine Störung der Leberfunktion zurückzuführen sein. Man könnte daran denken, daß die Zuckerausscheidung durch den Harn auf den durch die Strychninvergiftung erzeugten Tetanus zurückzuführen ist. Daß dies nicht der Fall ist, läßt sich dadurch beweisen, daß mit großen Strychnindosen vergiftete Tiere — diese verursachen keinen Tetanus, sondern Lähmung der motorischen Nerven — ebenfalls Glukosurie zeigen, und zwar ist diese noch stärker, als wenn durch kleinere Strychnindosen Tetanus erzeugt wird. Diese letztere Erscheinung findet ihre Erklärung am ungezwungensten in dem Umstande, daß während des Tetanus Zucker verbraucht wird. Auch andere Gifte, wie Phosphor, Arsen, Uransalze, Sublimat, Kohlenoxyd (Leuchtgas), Amylnitrit, Curare, Chloral, Nitrobenzol, Chloroform, Azetondampf, Äther etc. erzeugen Glukosurie.[1]) Einstweilen wissen wir über die Wirkungsweise dieser ganz verschiedenartigen Verbindungen noch nichts Genaueres. Es ist nicht anzunehmen, daß alle denselben Angriffspunkt haben.

Besonders eingehend ist die nach der Einführung des oben erwähnten Glukosids, des Phloridzins (vgl. S. 31), hervorgerufene Glykosurie studiert worden.[2]) Werden einem Hunde pro Kilogramm Körper-

---

[1]) Vgl. *O. Langendorff:* Der Curarediabetes. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 138. **1887**. — *F. Gürtler:* Der Strychnin-Diabetes. Inaug.-Diss. Königsberg 1886. — *T. Araki:* Beiträge zur Kenntnis der Einwirkung von Phosphor und arseniger Säure auf den tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **17**. 311. 1893. — *B. Luchsinger:* Experimentelle und kritische Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens. Inaug.-Diss. Zürich 1875. S. 86. — *A. Senff:* Über den Diabetes nach der Kohlenoxydatmung. Inaug.-Diss. Dorpat 1869. — Vgl. auch *Walther Straub:* Über die Bedingungen des Auftretens der Glykosurie und der Kohlenoxydvergiftung. Archiv f. experiment. Path. u. Pharmak. **38**. 139. 1897. — *Wilhelm Rosenstein:* Über den Einfluß der Nahrung auf die Zuckerausscheidung bei der Kohlenoxydvergiftung. Archiv f. experiment. Path. u. Pharmak. **40**. 363. 1898. — *Araki:* Die Vergiftung mit Kohlenoxyd. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **15**. 351. 1891. — *Araki:* Über die chemischen Änderungen der Lebensprozesse infolge von Sauerstoffmangel. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **19**. 422. 1894. — Vgl. die Bemerkungen von *F. Hoppe-Seyler* hierzu: Ebenda **19**. 476. 1894. — *Claude Bernard:* Leçons sur la diabète et la glycosurie animale. Paris 1877 und *Araki:* l. c.

[2]) *v. Mering:* Über Diabetes mellitus. Verhandl. d. Kongr. f. innere Medizin. 1886 u. 1887. — Über Diabetes mellitus. Zeitschr. f. klin. Medizin. **14**. 405. 1888 und **16**. 431.

gewicht 1—3 *g* dieses Glukosids eingegeben, so tritt Glukosurie auf. Bei hungernden Hunden findet man schon nach Injektionen von 0·3—2·5 *g* Zucker im Harn. Von den Spaltprodukten des Phloridzins ist nach den Versuchen von *Mering*, dem Entdecker dieser Art der Glukosurie, nur das Phloretin wirksam, während Phloroglucin und Phloretinsäure keine Zuckerausscheidung bewirken.

Bei den bis jetzt besprochenen Glukosurien handelte es sich in allen Fällen um eine Überschwemmung des Organismus und speziell des Blutes mit Zucker. Die Zuckerausscheidung durch die Nieren stellt einen regulatorischen Mechanismus dar. Durch Ausscheidung des Überschusses sucht der Organismus den normalen Gehalt des Blutes an Zucker wieder herzustellen. Auch die durch Phloridzin bewirkte Glukosurie ist auf diese Art erklärt worden. Auch hier sollte eine Hyperglukämie die Ursache der Zuckerausscheidung sein.[1]) *Mering* selbst und nach ihm viele Forscher konnten jedoch keine Steigerung des Zuckergehaltes des Blutes nachweisen, und zwar auch dann nicht, wenn die Ureteren unterbunden worden waren. Eine Sonderstellung ist der Phloridzinglukosurie ferner durch die unter Leitung von *O. Minkowski* durchgeführten Untersuchungen von *Andreas Thiel*[2]) und *v. Mering*[3]) selbst zugewiesen worden, indem diese Forscher nachwiesen, daß entleberte Gänse nach Phloridzininjektion noch Zucker ausschieden, während bei den bis jetzt betrachteten Arten von Glukosurie nur die Leber im wesentlichen an der Zuckerbildung beteiligt war.

Viel wichtiger als das Resultat dieser Versuche[4]) ist der schon erwähnte Umstand, daß eine irgendwie beträchtliche Hyperglukämie von den meisten Beobachtern nicht festgestellt werden konnte. Man hat aus dieser Tatsache den Schluß gezogen, daß die Zuckerausscheidung nach Phloridzinvergiftung auf einer anormalen Durchlässigkeit der Nierenepithelien für Zucker beruht. Es würde so das Blut fortwährend an Zucker verarmen und so indirekt die Leber und vielleicht auch die anderen Glykogen speichernden Organe zur Zuckerabgabe gezwungen. Für die Annahme, daß die durch Phloridzin bewirkte Glukosurie renaler Natur ist, hat *N. Zuntz*[5]) einen Beweis erbracht, der jedoch nicht zwingend ist. *Zuntz* injizierte mit einer

---

1889. — *J. v. Mering* und *O. Minkowski:* Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Zentralbl. f. klin. Med. **10**. 393. 1889. — Vgl. ferner: *Max Cremer:* Phloridzin-Diabetes beim Frosche. Zeitschr. f. Biol. **29**. 175. 1893. — *Max Cremer* und *A. Ritter:* Phloridzinversuche am Karenzkaninchen. Ebenda. Bd. **29**. 256. 1893.

[1]) Vgl. *F. W. Pavy:* On Phloridzin Diabetes. Journal of Physiol. **20**. XIX—XXII. 1896. — *S. Leone:* Gazz. internaz. di med. prat. Vol. **3**. 21.

[2]) *Andreas Thiel:* Beiträge zur Kenntnis der experimentellen Glukosurie. Inaug.-Diss. Königsberg 1887.

[3]) *J. v. Mering:* l. c. Zeitschr. f. klin. Medizin. **14**. 415. 1888. — Vgl. auch *O. Minkowski* in Gemeinschaft mit *A. Thiel:* Über experimentelle Glukosurie bei Vögeln. Archiv für experim. Path. u. Pharmak. **23**. 142. 1887.

[4]) Vgl. die Kritik dieser Versuche durch *E. Pflüger:* Das Glykogen. l. c. S. 515 ff.

[5]) *N. Zuntz:* Zur Kenntnis des Phloridzin-Diabetes. Archiv f. (Anat. und) Physiologie. 570. 1895.

Stichkanüle eine Phloridzinlösung durch die Wand der Arteria renalis in den Blutstrom. Es schied nun diejenige Niere, der das Glukosid direkt zugeführt worden war, zuerst Zucker aus. *Pflüger*[1]) hält es nicht für unmöglich, daß diese schnellere Zuckerausscheidung durch eine Spaltung des Phloridzin in der Blutbahn in Phloretin und Zucker hervorgerufen wird, d. h. die erste Zuckerquelle lieferte in diesem Falle das zugeführte Glukosid selbst. Es ist vorläufig ganz unmöglich, ein klares Bild der Phloridzinglukosurie zu geben.[2]) Nur soviel ist sicher, daß die Verhältnisse nicht so einfach liegen, als man angenommen hat. Vor allem ist hervorzuheben, daß auch Hungertiere nach Phloridzineingabe Zucker ausscheiden, und daß immer wieder durch erneute Dosen des Glukosids von neuem Glukosurie erzeugt wird[3]), und zwar in solchem Maße, daß gerade in bezug auf diese Art von Glukosurie die Frage nach der Zuckerbildung aus anderen Nahrungsstoffen als aus Kohlehydraten in den Vordergrund getreten ist.

Unsere Kenntnisse über die Zuckerbildung im tierischen Organismus haben durch die von *J. v. Mering* und *O. Minkowski*[4]) im Jahre 1889 entdeckte Tatsache, daß bei Hunden nach vollständiger Exstirpation der Pankreasdrüse stets starke Glukosurie auftritt, eine bedeutende Erweiterung erfahren. Ein sicherer Erfolg und eine anhaltende Zuckerausscheidung ist nur dann zu erwarten, wenn die Pankreasdrüse vollständig aus dem Körper entfernt wird. Es genügen geringe Reste zurückgebliebenen Pankreasgewebes, um die Glukosurie zu verhindern, respektive nach einiger Zeit wieder aufzuheben. Wie namentlich *Pflüger*[5]) nachgewiesen hat, unterscheidet sich ein des ganzen Pankreas beraubtes Tier auch in seinem äußeren Verhalten sehr wesentlich von einem, wenn auch noch so kleine Reste der Drüse besitzenden Versuchstiere. *Pflüger* beobachtete nach der Totalexstirpation immer ausnahmslos in den ersten 24 Stunden Zuckerausscheidung, und zwar hielt diese bis zum Tode ununterbrochen an, auch wenn keine Nahrung gereicht wurde. Immer fehlten die nach partiellen Exstirpationen beobachteten Symptome, wie Polydypsie, Polyphagie und Polyurie entweder vollständig, oder sie waren nur angedeutet. Die Zuckerausscheidung setzt meist sehr bald nach der Pankreas-

---

[1]) l. c. S. 539.

[2]) Vgl. auch *Carl Jakobj:* Über künstlichen Nierendiabetes. Archiv für experim. Path. u. Pharmak. **35**. 213. 1895.

[3]) Vgl. u. a. *Lusk:* Über Phloridzin-Diabetes. Zeitschr. f. Biol. **42**. 31. 1901. — *O. Loewi:* Zur Kenntnis des Phloridzin-Diabetes. Archiv für experim. Path. u. Pharmak. **47**. 48. 1902.

[4]) *J. v. Mering* und *O. Minkowski:* Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **26**. 371. 1890 und Leipzig 1889. — *O. Minkowski:* Untersuchungen über den Diabetes mellitus. Leipzig. Vogel. 1893.

[5]) *Eduard Pflüger:* Ob die Totalexstirpation des Pankreas mit Notwendigkeit Diabetes bedingt. *Pflügers* Archiv. **106**. 181. 1905. — Vgl. auch *W. Sandmeyer:* Über die Folgen der partiellen Pankreasexstirpation beim Hunde. Zeitschr. f. Biol. **31**. 12. 1895. — Vgl. ferner die eingehende Schilderung der Technik der totalen Pankreasexstirpation bei *E. W. Pflüger:* Glykogen. l. c. S. 483 (beschrieben von Prof. *O. Witzel*).

exstirpation ein. So beobachteten *H. Bierry* und *Gatin-Grużewska* in vier Versuchen die Zuckerausscheidung in folgenden Zeitintervallen nach der Operation:

	Gewicht des Hundes	Ende der Operation	Erste Reduktion
Nr. 1	10 *kg*	1 Uhr	3 Uhr
„ 2	14 „	4 „	5 „ 35 Min.
„ 3	20 „	1 „	3 „ 30 „
„ 4	14·3 „	10 „ 30 Min.	3 „ 30 „

Zuckerausscheidung im Harn ist nach totaler Pankreasexstirpation auch bei Fröschen[1]) und Vögeln[2]) beobachtet worden. Weniger eindeutig als die Resultate nach totaler Entfernung der Pankreasdrüse sind die nach partieller. Bald wurde Glukosurie beobachtet, bald nicht. Es ist naheliegend, diese Befunde dahin zu deuten, daß nicht alle Teile der Pankreasdrüse gleichwertig sind, so daß bei der einen Operation bald mehr, bald weniger für die Zuckerbildung in Betracht kommendes Pankreasgewebe in Fortfall gekommen ist. Zahlreiche, von verschiedenen Forschern nach dieser Richtung ausgeführte Versuche haben jedoch ergeben, daß jeder Teil des Pankreas den Zuckergehalt des Organismus steigern und Glukosurie herbeiführen kann. Die Ursache der verschiedenen Resultate verschiedener Autoren sind wahrscheinlich auf die angewandten Operationsmethoden zurückzuführen.[3]) *Minkowski* und mit ihm verschiedene andere Forscher, so *E. Hédon* und *J. Thiroloix* haben die nach totaler und die nach partieller Pankreasexstirpation auftretende Glukosurie als zwei ganz verschiedene Störungen des Kohlehydratstoffwechsels aufgefaßt. Erstere sollte eine traumatische Neurose darstellen, letztere dagegen eine chemische Störung des Zuckerstoffwechsels bedingen. Es ist wohl für die ganze Auffassung

[1]) Vgl. *Aldehoff:* Tritt auch bei Kaltblütern nach Pankreasexstirpation Diabetes mellitus auf? Zeitschr. f. Biol. **28**. 293. 1891 und *Wilh. Marcuse:* Die Bedeutung der Leber für das Zustandekommen des Pankreasdiabetes. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 539. **1894**.

[2]) *W. Kausch:* Über den Diabetes mellitus der Vögel nach Pankreasexstirpation. Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **37**. 274. 1896 und Der Zuckerverbrauch im Diabetes mellitus des Vogels nach Pankreasexstirpation. Ebenda **39**. 219. 1897. — Vgl. auch *O. Minkowski:* Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **31**. 85. 1893. — Bei Fischen (Scyllium catulus und canicula und Torpedo ocellata und marmorata) ist es bis jetzt nicht gelungen, nach Pankreasexstirpation Zucker im But aufzufinden. Höchstwahrscheinlich liegt der Grund dieses Resultates an technischen Schwierigkeiten des Zuckernachweises, denn weder ist normalerweise Zucker aufgefunden worden, noch ist es gelungen, selbst zugesetzten Zucker wieder zu finden. Vgl. *V. Diamare:* Zur vergleichenden Physiologie des Pankreas. Versuche über die Totalexstirpation des Pankreas und weiteres über die Glykolyse bei Selachiern. Zentralbl. f. Physiol. **19**. 545. 1905. — Vgl. auch *Max Cremer* und *A. Ritter:* Phloridzin-Diabetes beim Huhn und Kaninchen. Zeitschr. f. Biol. **28**. 459. 1891.

[3]) Vgl. *De Renzi* und *Reale:* Über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 23. 1892. — *J. Thiroloix:* Diabète pancréatique. S. 95. 1892. — *v. Mering* und *O. Minkowski:* Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. S. 12. Leipzig 1889. — *W. Sandmeyer:* Die Folgen der partiellen Pankreasexstirpation beim Hund. Zeitschr. f. Biol. **31**. 74 und 85. 1894. — *E. Hédon:* Travaux de physiologie. 1—150. Octave Doin. Paris 1898.

der Rolle der Pankreasdrüse bei der Zuckerbildung korrekter, einen solchen, wenig begründeten Unterschied nicht aufzustellen, sondern die viel näher liegende Annahme zu machen, daß die Glukosurien bei partieller und totaler Pankreasexstirpation eng zusammenhängen und nur graduelle Unterschiede zeigen. Andrerseits darf nicht vergessen werden, daß die Pankreasdrüse, wie alle Organe, in ihrer ganzen Funktion ganz sicher von Nerveneinflüssen abhängig ist, und daß unter gewissen Bedingungen Störungen und Verletzungen im Gebiete der die Pankreasdrüse versorgenden Nerven Glukosurie erzeugen können. Daß die Operation an und für sich keine Zuckerausscheidung bedingt, ist oft gezeigt worden, ebensowenig erzeugt z. B. Exstirpation des Plexus solaris Glukosurie, wenigstens keine dauernde. Bevor wir auf die Erklärung der durch Pankreasexstirpation hervorgerufenen Störung im Kohlehydratstoffwechsel eingehen, seien hier kurz die Erscheinungen geschildert, welche der des Pankreas beraubte Organismus darbietet. Im allgemeinen überleben Hunde die totale Pankreasexstirpation nicht lange. Im besten Falle kann man sie 2—3 Wochen am Leben erhalten. Als Todesursache fand *Pflüger* ausgedehnte Eiterungen. Nach ihm sind weder das Fehlen des Pankreas, noch die Glukosurie die Ursache der kurzen Lebensdauer, sondern die durch den Zuckergehalt der Gewebe verhinderte Heilung der Hautwunden. Daß diese Annahme richtig ist, beweist der Umstand, daß Hunde, denen ein Stück der Pankreasdrüse in der Bauchhöhle zurückgelassen wird, und welche erst mit dem Absterben dieses Stückes Glukosurie aufweisen, viel länger am Leben bleiben. Bei der Sektion eines derartig operierten Hundes fand *Pflüger*[1]) vor allem eine weitgehende Abmagerung. Die einzelnen Organe wiesen keine wesentliche Erkrankung auf. Vor allem war das Fettgewebe geschwunden. Ein auffallendes Verhalten zeigte die Leber. Während alle Organe mit Ausnahme der auch bei der Inanition ihr Gewicht beibehaltenden Teile, wie Gehirn, Herz und Nieren, stark abgenommen hatten, hatte die Leber umgekehrt zugenommen. Sie wog 4·77% des gesamten Körpergewichtes. Normalerweise macht nach *F. W. Pavy*[2]) das Lebergewicht 3·0—4·7% des Körpergewichtes aus, nach 28tägigem Hungern fiel dieser Wert auf 1·5%. Die Leber zeigte folgende Zusammensetzung:

Trockengehalt der frischen Leber	24·2%
Fettgehalt „ „ „	2·7%
„ der Trockensubstanz	11·2%
Wassergehalt der frischen Leber nach Abzug des Fettes	78·3%
Trockensubstanz der frischen Leber nach Abzug des Fettes	21·7%
Stickstoffgehalt der frischen Leber	3·2%
„ „ trockenen „	13·2%
„ „ „ „ nach Abzug des Fettes	14·9%

[1]) *Eduard Pflüger:* Ein Beitrag zur Frage nach dem Ursprung des im Pankreasdiabetes ausgeschiedenen Zuckers. *Pflügers* Archiv. **108**. 115. 1905.

[2]) *F. W. Pavy:* Phil. Trans. for 1860. S. 579. — Researches of the nature and treatment of Diabetes. London 1862.

Die Leber enthielt 0·0259 *g* Glykogen. Damit ist bewiesen, daß die Leber immer noch die Fähigkeit, Glykogen zu bilden, bewahrt hat.

Pflüger hat auch die Muskeln untersucht und ebenso wie bei der Leber Werte gefunden, welche von den bei der Norm erhaltenen nicht abweichen. Auffallend war nur ihr sehr hoher Wassergehalt. Trotz dieser Übereinstimmung der Zusammensetzung der offenbar im Kohlehydratstoffwechsel die wichtigste Rolle spielenden Organe der Leber und der Muskulatur mit der unter normalen Verhältnissen festgestellten, darf auf keinen Fall geschlossen werden, daß nun tatsächlich keine Veränderungen der diese Gewebe aufbauenden Materialien stattgefunden haben. Wie wir später sehen werden, sind unsere Methoden vorläufig noch nicht fein genug und unsere Kenntnisse der Zellbestandteile noch viel zu gering, um derartige Fragen exakt zu beantworten. Wichtig ist in erster Linie, daß die Leber nach Pankreasexstirpation sich, soweit wir dieses beurteilen können, genau gleich verhält, wie die bei der Inanition auf Kosten aller anderen Gewebe geschonten lebenswichtigsten Organe — lebenswichtig, weil von ihrer Tätigkeit Sein oder Nichtsein des ganzen Organismus abhängt —, wie Gehirn, Herz und Nieren. Es darf deshalb geschlossen werden, daß offenbar während der ganzen Dauer der Glukosurie die Leber nicht einfach, wie man auch annehmen könnte, aus dem Kohlehydratstoffwechsel ausgeschaltet, sondern im Gegenteil ununterbrochen angestrengt tätig ist. Sie liefert die großen, im Harn auftretenden Zuckermengen, in ihr vollzieht sich offenbar die Umprägung von nicht zur Kohlehydratgruppe gehörenden Stoffen zu Zucker, wie wir später sehen werden.

Von großer Wichtigkeit ist, daß der Zuckergehalt des Blutes nach der totalen Pankreasexstirpation ansteigt, zugleich geht der Glykogengehalt der Organe speziell der Leber stark zurück. Es entsteht eine regelrechte Hyperglukämie und in deren Gefolge eine Glukosurie. Ihre Ursache ist somit dieselbe wie bei allen bis jetzt beobachteten Zuckerausscheidungen. Eine Ausnahme dürfte nur die Phloridzinglukosurie machen. Wir kommen mit dieser Feststellung zu der Frage, durch welche Ursache die Hyperglukämie bedingt ist. Tatsache ist, daß sie auftritt, sobald die Pankreasdrüse entfernt wird, folglich ist der nächstliegendste Gedanke, daß der Ausfall der Funktionen dieser Drüse die beobachteten Störungen bedingt. Zunächst ist daran zu erinnern, daß die Pankreasdrüse eine wichtige Rolle bei der Verdauung im Darmkanale spielt. Wir haben gesehen, daß der Abbau der Stärke im Darme im wesentlichen durch die von der Pankreasdrüse gelieferte Diastase erfolgt. Andrerseits ist zu bedenken, daß unter dem Wegfall der Pankreasfermente auch die Resorption und Assimilation der übrigen Nahrungsstoffe und damit der gesamte Stoffwechsel leiden muß. Es ist aus diesen Überlegungen heraus in erster Linie die Frage zu entscheiden, ob die nach Pankreasexstirpation beobachtete Glukosurie auf einen Fortfall der Verdauungsfermente zurückzuführen ist. Dies muß verneint werden, denn einmal tritt nach Unterbindung der Ausführungsgänge der Pankreasdrüse keine Hyperglukämie auf. Ferner kann man den

größten Teil der Drüse entfernen, und zwar gerade jene mit dem Darm zusammenhängenden Teile, und trotzdem tritt keine Glukosurie auf, wenn ein kleines Stück Drüsengewebe im Körper zurückgeblieben ist. Einen weiteren Beweis, daß die Pankreasglukosurie nicht in direktem Zusammenhang mit der Verdauung steht, ergibt der Umstand, daß bei totaler Exstirpation der Drüse auch bei lange fortgesetztem Hungern, d. h. bei leerem Magen-Darmkanal Zucker im Harn erscheint. Ferner ist es nicht gelungen, durch Verabreichung von Pankreasgewebe die bestehende Glukosurie zu beeinflussen. Interessanter Weise ist bei partieller Pankreasentfernung wiederholt eine starke Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Zucker beobachtet worden. Dies äußert sich darin, daß ein Versuchstier, das keine Glukosurie aufweist, nach Steigerung der Kohlehydratzufuhr, speziell nach Eingabe von Traubenzucker plötzlich Zucker im Harn ausscheidet.

Von besonderer Wichtigkeit ist der Umstand, daß ein kleines Stück des Drüsengewebes genügt, um in vielen Fällen den ganzen Kohlehydratstoffwechsel in normalen Bahnen zu halten. Besonders eklatant zeigen diese Tatsache Versuche von *Minkowski,* welche zugleich den klaren, einwandfreien Beweis erbringen, daß nicht die ganze schwere Operation, sondern tatsächlich ausschließlich der Fortfall der Pankreasfunktionen die große Störung des Kohlehydratstoffwechsels erzeugt. Beim Hunde ist der unterste Teil des absteigenden Astes des Pankreas nicht mit dem Duodenum verwachsen, sondern liegt frei im Mesenterium. Dieses Stück trennte nun *Minkowski* so vom übrigen Pankreasgewebe, daß es im Zusammenhang mit dem Mesenterium blieb und seine Versorgung mit Blut und Lymphgefäßen nicht gestört wurde. Dieses Pankreasstück wurde nun aus der Bauchhöhle herausgezogen und unter der Haut neben der Schnittwunde eingeheilt. Nachdem das Versuchstier diese Operation überstanden hatte, wurde die Bauchhöhle wiederum geöffnet und nun der gesamte Rest der zurückgebliebenen Drüse vollständig entfernt. Es blieb also nur das kleine, unter der Haut eingeheilte Stück der Pankreasdrüse übrig, trotzdem trat keine Glukosurie auf. Wird nun auch dieser Teil des Pankreas exstirpiert, dann stellt sich sofort Zuckerausscheidung im Harn ein.

Der Umstand, daß ein kleines Stück der Pankreasdrüse in vielen Fällen das Auftreten der Hyperglukämie und damit der Glukosurie verhüten kann, führt uns zu anderen Vermutungen. Es wäre denkbar, daß die Pankreasdrüse die Aufgabe hätte, in ähnlicher Weise wie z. B. die Leber, schädliche Stoffe und speziell den Kohlehydratstoffwechsel störende zurückzuhalten. Fällt das Pankreas weg, so treten diese Produkte ungehindert in die Blutbahn über und verhindern nun den normalen Abbau des Zuckers. Wäre diese Ansicht richtig, dann müßte man unbedingt erwarten, daß durch Überführung des Blutes eines an Glukosurie nach Pankreasexstirpation leidenden Hundes in den Organismus eines gesunden Tieres dasselbe Krankheitsbild sich erzeugen ließe. Dies war nun, wie *Minkowski* und *v. Mering* durch den direkten Versuch nachgewiesen haben, nicht der Fall.

Nun bleibt zur Erklärung der Pankreasglukosurie nur noch die Annahme übrig, daß die Pankreasdrüse einen Stoff irgend welcher Art produziert, der entweder direkt oder indirekt den Kohlehydratstoffwechsel beeinflußt. An eine Einwirkung in dem Sinne, daß etwa der Zucker des Blutes bei dessen Durchströmung durch die Pankreasdrüse irgend welche Veränderungen erleidet, ist gar nicht zu denken. Die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels durch die Pankreasdrüse muß indirekt erfolgen, d. h. das Pankreasgewebe beeinflußt offenbar in irgend einer Weise die zuckerbildenden und zuckerzerstörenden Organe. Diese Ansicht hat sich mehr und mehr Bahn gebrochen, besonders nachdem der einfache Erklärungsversuch, den *Lépine*[1]) für die Entstehungsursache der Pankreasglukosurie gegeben hatte, sich als nicht haltbar erwies. *Lépine* hat, wie wir bereits erwähnt haben, im Blut ein Ferment aufgefunden, das die Fähigkeit hat, Zucker zu zerstören. Dieses glukolytische Ferment sollte nun die Pankreasdrüse bilden. Es sollte durch den Ductus thoracicus fortwährend dem allgemeinen Kreislauf zugeführt und in diesem an den weißen Blutkörperchen haftend zirkulieren. Nun fand *Lépine* bei den des Pankreas beraubten Tieren eine erhebliche Verminderung der Menge dieses Fermentes, d. h. die zuckerzerstörende Kraft des Blutes war erheblich gesunken. Somit wäre die Pankreasglukosurie einfach aufzufassen als bedingt durch den Wegfall der Bildung des glukolytischen Fermentes. *Lépines* Anschauungen haben bald Widerspruch erfahren und heute dürften sie als vollständig erschüttert gelten. Einmal zeigte *de Dominicis*[2]), daß Tiere, welche an Pankreasglukosurie litten, keine Verminderung der Zuckerausscheidung zeigten, wenn man ihnen Pfortaderblut von normalen Tieren, d. h. also glukolytisches Ferment im Sinne *Lépines*, einspritzte. Im Gegenteil, es trat eine Vermehrung der Glukosurie auf. Ferner fand *Arthus*[3]), daß Blut, das in abgebundenen Gefäßen gehalten wird, keinen Zucker zerstört und somit kein glukolytisches Ferment enthält. Überhaupt ist von vielen Seiten die Glukolyse als postmortale Erscheinung hingestellt und ihr jede Bedeutung im Kohlehydratstoffwechsel des lebenden Organismus rundweg abgesprochen worden, und in der Tat läßt sich nicht leugnen, daß die ganze Lehre von der Glukolyse im Blut und in den Organen auf sehr schwachen Füßen steht und noch vielen Einwänden zugänglich ist. *Lépine* hat auch bei seinem Erklärungsversuch viele Erscheinungen, die nach der Pankreasexstirpation auftreten, völlig unberücksichtigt gelassen, so die höchst wichtige Tatsache,

---

[1]) *R. Lépine* und *Barral:* Sur quelques variations du pouvoir glycolytique du sang et sur un nouveau mode de production expérimentale du diabète. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **113**. 729. 1891. — Sur les variations des pouvoirs glycolytique et saccharifiant du sang dans l'hyperglycémie asphyxique, dans le diabète phloridzique et dans le diabète de l'homme, et sur la localisation du ferment saccharifiant dans le sérum. Ebenda. **113**. 1014. 1891.

[2]) *de Dominicis:* Versuche über Glukosurie und Diabetes nach Pankreasexstirpation. Wiener med. Wochenschr. 42/45. 1898.

[3]) *Arthus:* Glycolyse dans le sang et ferment glycolytique. Arch. de Physiol. 425. 1891 und 337. 1892.

daß die Leber nach der betreffenden Operation ihr Glykogen verliert. Besonders interessant ist in dieser Hinsicht die Beobachtung von *Marcuse*[1]), daß Frösche, welche, wie schon betont, nach Exstirpation der Pankreasdrüse Glukosurie zeigen, keinen Zucker im Harn ausscheiden, sobald gleichzeitig mit dem Pankreas auch die Leber entfernt wird.

Wir haben aus den Erörterungen der letzten Vorlesung ersehen, daß die Hauptverbrauchsstätten des Zuckers die Muskeln sind. Ihr Bedarf an Kohlehydraten wird von der Leber aus geregelt. Man könnte deshalb daran denken, daß die Funktion der Leber in irgend einer Weise durch den Wegfall der Pankreasdrüse gestört sei. In der Leber wird der resorbierte Zucker zunächst in Form von Glykogen abgelagert. Es wäre nun denkbar, daß die Leber der des Pankreas beraubten Tieres den resorbierten Zucker nicht mehr abfangen, d.h. nicht mehr dem allgemeinen Stoffwechsel entziehen kann, und daß auf diese Weise eine Überschwemmung des Blutes mit Zucker zustande kommt. Nun hat *Pflüger*, wie wir gesehen haben, nachgewiesen, daß die Leber auch nach lange dauernder Glukosurie immer noch Glykogen bildet. Ganz aufgehoben ist somit diese Fähigkeit keinesfalls. Ferner erklärt die gemachte Annahme nicht die Tatsache, daß auch hungernde Tiere Hyperglukämie aufweisen. Letzterer Umstand weist uns auf eine andere mögliche Störung in den Leberfunktionen hin, nämlich auf den Abbau des Glykogens. Mit dem Verbrauch des Zuckers in den Muskeln und in den anderen Geweben geht Hand in Hand die Verzuckerung des aufgestapelten Glykogens. Ein äußerst feiner Regulationsmechanismus verhindert, daß plötzlich große Mengen von Glykogen zerfallen und das Blut überschwemmt wird. Dieser Regulation sind wir schon einmal begegnet, nämlich bei Besprechung der Zuckerstichglukosurie und der nach Salzinfusionen auftretenden Zuckerauscheidung im Harn. Wir haben damals gesehen, daß offenbar nervöse Einflüsse den Glykogenbestand der Leber in bestimmten Bahnen halten. Unerklärt ist nur, wie der Abbau der Glykogenvorräte abgestuft wird. Er erfolgt durch Diastasenwirkung. Weshalb nun die Diastase, die doch offenbar immer in der Leber vorhanden ist, das abgelagerte Glykogen bald angreift, bald unberührt läßt, je nach dem Bedarf des Organismus, ist rätselhaft, so lange man nicht annimmt, daß entweder das Glykogen in einem Zustand sich befindet, in dem es vom Ferment nicht angreifbar ist, z. B. in irgend einer, wenn auch lockeren Bindung, oder aber, daß die Diastase erst im Momente ihres Gebrauches[2]) aktiv wird.

[1]) *Marcuse:* Über die Bedeutung der Leber für das Zustandekommen des Pankreasdiabetes. Zeitschr. f. klin. Medizin. **26**. 225. 1894. — *A. Montuori:* Sur l'importance du foi dans la production du diabète pancréatique. Arch. italiennes de biologie. **25**. 1896.

[2]) Für die Annahme, daß der Abbau und Aufbau von Glykogen durch Fermente in ähnlicher Weise geregelt wird, wie man z. B. durch ein und dasselbe Ferment je nach den Konzentrationsverhältnissen Hydrolyse oder Synthesen hervorrufen kann (vgl. S. 38), fehlt vorläufig jede sichere Grundlage, denn einesteils sind bei den künstlichen Versuchen, wie betont, nicht die Produkte entstanden, die erwartet wurden, sondern stets isomere Verbindungen, und anderenteils ist nicht bewiesen, daß in der lebenden Zelle derartige vom Chemiker vorbereitete Bedingungen je vorkommen. Vgl. *Franz Hofmeister:* Die chemische Organisation der Zelle. Friedr. Vieweg & Sohn. Braunschweig 1901.

Nun kennen wir, wie wir später sehen werden, viele Fermente, welche in einer Form von den Zellen abgeschieden werden, in der sie unwirksam sind. Es bedarf in diesen Fällen eines weiteren, meist von einer ganz anderen Zellart gelieferten Stoffes, um das Ferment wirksam, „aktiv“ zu machen. Gerade für die Diastase sind derartige Vorgänge noch nicht genügend bekannt. Wir können uns trotzdem vorstellen, daß sie z. B. durch die Bindung mit irgend einem Stoffe, z. B. mit dem Protoplasma der Zellen vorerst unwirksam gemacht und erst im Momente ihrer Verwendung frei wird. Einstweilen sind unsere Kenntnisse gerade in dieser Richtung viel zu gering, um die Möglichkeit einer Störung des Glykogenabbaus, resp. dessen Regulation auf Grund von experimentellen Daten zu diskutieren. Wir können deshalb nur auf diese Möglichkeit hinweisen und an eine gewisse Analogie der Pankreasglukosurie mit den früher besprochenen Störungen in der Zuckerbildung (Zuckerstich etc.) erinnern.

Eine Hyperglukämie könnte man sich auch entstanden denken durch das Versagen der großen Zuckerverbrauchsstätten, nämlich der Zuckerzerstörung durch die Muskeln. Leider fehlt uns jede exakte Einsicht in die Art des Zuckerabbaues, und damit zugleich ein Einblick in die möglichen Störungen. In Analogie zu anderen Prozessen hat man auch hier an Fermentwirkung gedacht, ein Begriff, der ja wohl anwendbar ist, denn in letzter Linie stehen wir ja doch direkt oder indirekt vor der Protoplasmawirkung. In neuerer Zeit hat namentlich *O. Cohnheim*[1]) an eine Störung des Zuckerabbaues in den Muskeln gedacht. Er zeigte, daß unter hohem Druck aus Pankreasdrüsen ausgepreßter Saft zugesetzten Zucker nicht zu zerstören vermag. Andrerseits wird Zucker auch nicht von Muskelpreßsaft angegriffen. Brachte nun *O. Cohnheim* die Preßsäfte beider Organe zusammen, dann trat sofort Glukolyse ein. *Cohnheim* erklärt diesen Befund in Analogie zu Beobachtungen mit anderen Fermenten so, daß die Muskeln ein Ferment produzieren, das inaktiv ist, d. h. das an und für sich Zucker nicht angreifen kann. Erst durch Zufuhr eines von der Pankreasdrüse sezernierten Stoffes durch die Blutbahn wird das Muskelferment aktiviert. Wir kämen so zu einer einfachen Erklärung der Glukosurie nach Pankreasexstirpation. Wir dürfen aber nicht vergessen, daß mit dieser Auffassung nicht alle Erscheinungen der Pankreasglukosurie erklärt sind, so z. B. bleibt der Glykogenschwund der Leber auch durch diese Hypothese unberührt. Andrerseits liegt kein Grund vor, der Pankreasdrüse in bezug auf den Kohlehydratstoffwechsel eine einheitliche Funktion zuzuweisen. Es ist ja möglich, daß sie die einzelnen Organe verschieden beeinflußt, und daß die in ihrer Funktion und ihrem Stoffwechsel gestörten Organe wiederum unter sich

[1]) *Otto Cohnheim:* Die Kohlehydratverbrennung in den Muskeln und ihre Beeinflussung durch das Pankreas. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **39**. 336. 1903. — Über Kohlehydratverbrennung. Die aktivierende Substanz des Pankreas. Ebenda. **42**. 401. 1904. — Über Kohlehydratverbrennung. Ebenda. **43**. 547. 1905. — Vgl. die von *Richard Claus* und *Gustav Embden* erhobenen Einwände gegen die von *Cohnheim* ausgeführten Experimente: Pankreas und Glykolyse. *Hofmeisters* Beiträge. **6**. 214. 343. 1905.

sich gegenseitig sekundär beeinflussen und so **eine** Störung lawinenartig andere nach sich zieht.

Fassen wir alles zusammen, was wir Positives über die Ursachen der Hyperglukämie nach der Pankreasexstirpation wissen, so können wir sagen, daß eine **Störung der Regulation des Zuckerumsatzes** vorliegt, und daß offenbar normalerweise die Pankreasdrüse an die Blutbahn einen Stoff abgibt, der den Kohlehydratstoffwechsel regelt. Man bezeichnet diese Funktion der Pankreasdrüse im Gegensatz zu der ihr sonst übertragenen Bildung und Sekretion der Verdauungsfermente — als **innere Sekretion**.

Durch den Befund eigenartiger Zellanhäufungen in der Pankreasdrüse durch *Langerhans*[1]) ist die Frage zur Diskussion gestellt worden, ob die Drüse für ihre verschiedenartigen Funktionen besondere Zellen besitzt. Diese Zellformen — *Langerhans*sche Inseln genannt —, die sich sehr scharf gegen die übrigen Drüsenzellen des Pankreas abgrenzen lassen, unterscheiden sich von diesen nicht nur durch ihr äußeres Aussehen, sondern vor allem dadurch, daß sie im Gegensatz zu den Sekretionszellen der Verdauungsfermente in keiner Beziehung zu den Ausführungsgängen der Pankreasdrüse stehen. In neuerer Zeit haben *V. Diamare* und *A. Kuliabko*[2]) die Frage nach der Bedeutung dieser Zellen wieder aufgenommen. Sie benutzten Pankreasdrüsen von Teleostiern, weil bei diesen Tieren die *Langerhans*schen Zellen relativ sehr groß sind und sich sehr leicht aus dem übrigen Pankreasgewebe herauspräparieren lassen. Sie fanden, daß nur den gewöhnlichen Drüsenzellen ein amylolytisches Ferment zukommt, während die Inselzellen die Fähigkeit besitzen sollen, Traubenzucker zu invertieren. Es ist dies alles, was wir über die *Langerhans*schen Inseln wissen, und es ist bis jetzt noch unentschieden, ob ihnen die „innere Sekretion“ zu übertragen ist oder nicht. Wir werden bei der Besprechung des Diabetes auf diesen Punkt zurückkommen.

Veränderungen der Pankreasdrüse hatte man schon vor der Entdeckung der Pankreasglukosurie beobachtet, und zwar bei einer schweren Stoffwechselerkrankung des Menschen, dem sog. **Diabetes mellitus**. Obwohl wir mit der Besprechung der Erscheinungen dieser pathologischen Abartung, speziell des Kohlehydratstoffwechsels, das eigentliche Gebiet der physiologischen Chemie verlassen, wollen wir uns doch mit dem Diabetes mellitus etwas eingehender befassen, denn wir haben in dieser Krankheit gewissermaßen ein physiologisches, von der Natur selbst angestelltes Experiment vor uns, das wohl berufen ist, uns einen Einblick in den normalen Kohlehydratstoffwechsel zu verschaffen. Wir werden uns jedoch hier nur soweit mit den Erscheinungen dieser Erkrankung befassen, als sie direkt oder auch indirekt mit dem Kohlehydratstoffwechsel in Zusammenhang stehen, und verweisen bezüglich der übrigen klinischen Symptome dieses

---

[1]) *Langerhans:* Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüsen. Berlin. Diss. 1869.

[2]) *V. Diamare* und *A. Kuliabko:* Zur Frage nach der physiologischen Bedeutung der *Langerhans*schen Inseln im Pankreas. Zentralbl. f. Physiol. 18. 432. 1904.

überaus interessanten Krankheitsbildes auf die Lehrbücher der klinischen Medizin.

Der Diabetes, auch Zuckerharnruhr genannt, ist schon längst bekannt.[1]) Schon die mittelalterlichen indischen und arabischen Ärzte wußten, daß die Krankheit mit der Ausscheidung eines süßen Stoffes verbunden ist. Es gelang jedoch erst *Thénard* im Jahre 1806, den Süßstoff zu isolieren, der dann 1815 von *Chevreul* kristallisiert und von *Bouchardat*[2]) und *Péligot*[3]) mit Traubenzucker identifiziert wurde.

Als Ursache der Glukosurie ist auch hier schon längst eine sehr beträchtliche Hyperglukämie erkannt worden. Auch diese bildet natürlich nicht das Wesen der Krankheit. Sie ist nur eines der mannigfaltigen Symptome des gesamten Krankheitsbildes. Sie kann recht verschiedene Ursachen haben und nach allem, was wir jetzt über den Diabetes wissen, unterliegt es keinem Zweifel mehr, daß die Zuckerharnruhr keine einheitliche Krankheit darstellt, sondern daß vielmehr im Gegenteil die Hyperglukämie respektive die Glukosurie — das auffallendste, weil am leichtesten erkennbare Symptom — durch die verschiedenartigsten pathologischen Prozesse hervorgerufen wird. Aus diesem Grunde wäre es ganz verkehrt, nach einer einheitlichen Ursache der Hyperglukämie zu suchen. Die Störung des Kohlehydratstoffwechsels ist in den einzelnen Fällen eine verschiedene.

Man unterscheidet leichte und schwere Formen von Diabetes. Man kennt Fälle von Zuckerharnruhr, bei denen nur nach Genuß von Stärkemehl oder von Glukose Zucker in den Harn übertritt. Erfolgt die Ernährung nur mit Fleisch und Fett, dann ist keine Glukosurie zu beobachten. Diese leichten Formen zeigen alle Übergänge zur alimentären Glukosurie und lassen eine bedeutend herabgesetzte Assimilationsgrenze für Kohlehydrate vermuten. In vielen Fällen tritt überhaupt nur Zucker in den Harn über, wenn nüchtern Kohlehydrate genossen werden. Oft genügt Muskelarbeit, um die Zuckerausscheidung aufzuheben. In anderen Fällen hält die Glukosurie nur so lange an, als die Resorption von Zucker im Darme dauert. Als Ursache dieser Arten von Diabetes faßt man allgemein eine Schwächung der Leberfunktionen auf. Die Leber ist offenbar nicht imstande, den ihr zugeführten Zucker rasch zu Glykogen zu verarbeiten. Sie läßt Zucker in größerem Umfang in den allgemeinen Kreislauf übertreten. Es entsteht eine Hyperglukämie, die nach einiger Zeit durch die Tätigkeit der Nieren beseitigt wird, um wieder aufs neue aufzutreten, sobald durch eine erneute Nahrungszufuhr eine neue Über-

---

[1]) Vgl. *Max Salomon:* Geschichte der Glukosurie von *Hippokrates* bis zum Anfang des 19. Jahrhunderts. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. 8. 489. 1871 und *Edmund O. v. Lippmann:* Zur Geschichte des diabetischen Zuckers. Chemiker-Zeitung. **29.** 1197. 1905.

[2]) *Bouchardat:* Nouvelles recherches sur la nature et le traitement de la maladie connue sous le nom le Diabète. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **6.** 337. 1838.

[3]) *Péligot:* Recherches sur la nature et les propriétés cliniques des sucres. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **7.** 106. 1838.

schwemmung des Blutes mit Zucker stattfindet. Man hat gegen diese Erklärung eingewandt, daß die Leber die schwersten Veränderungen zeigen kann, ohne daß Zucker im Urin gefunden wird. Dieser Einwand ist nicht stichhaltig. Wir wissen, daß die Leber eine große Zahl von Funktionen ausführt, von denen jede bis zu einem gewissen Grade unabhängig von den anderen ist und für sich allein gestört sein kann. So braucht nicht jede Erkrankung der Leber gerade die den Kohlehydratstoffwechsel regulierenden Teile der Zellen zu treffen. Natürlich kann die Herabsetzung der Assimilationsfähigkeit der Leber die mannnigfachsten Gründe haben. Es kann sich um eine allgemeine Herabsetzung der Leistungsfähigkeit der Leberzellen handeln. So beobachtet man Glukosurie bei körperlich sehr herabgekommenen Personen. Vielleicht gehört in die Kategorie dieser Diabetesformen die von *Hofmeister*[1]) festgestellte Tatsache, daß Hunde nach länger dauernder Nahrungsentziehung Zucker im Harne ausscheiden. Es ist nicht ausgeschlossen, ja sogar sehr wahrscheinlich, daß viele dieser leichten Diabetesformen eine ähnliche Grundlage haben, wie die nach dem Zuckerstich etc. auftretenden Glukosurien. Ein Gegensatz besteht nur insofern, als wir bei letzterem einen Einzelreiz, beim Diabetes dagegen offenbar eine dauernde Erregung des Zuckerzentrums uns vorzustellen haben. Daraufhin weist der Umstand, daß viele dieser Kranken neuropathisch schwer belastet sind.

Von diesen leichten Formen von Diabetes zu den schweren existieren, wie schon betont, alle Abstufungen und nicht selten gehen erstere in letztere über. Während jedoch erstere nach dem ganzen Krankheitsbilde einen mehr gutartigen Charakter aufweist und nach dem ganzen Auftreten und dem Gesamtbild, das der betroffene Organismus — meistens ältere Individuen — darbietet, uns wohl verständlich erscheint, überraschen uns die schweren Fälle durch ihren im ganzen mehr bösartigen Verlauf. Wie schwer die Störung des Kohlehydratstoffwechsels ist, zeigt der Umstand, daß die Zuckerausscheidung im Urin auch dann fortdauert, wenn die Kohlehydratzufuhr aufhört und z. B. nur Fleisch und Fett verabreicht werden.

Betrachten wir nun das Hauptsymptom des Diabetes, die Hyperglukämie. Wie entsteht sie? Es sind a priori zwei Möglichkeiten denkbar. Einmal könnte mehr Zucker gebildet werden als in der Norm, und zweitens ist die Möglichkeit vorhanden, daß der normalerweise gebildete Zucker nicht verbrannt werden kann, und deshalb in den Geweben unbenutzt liegen bleibt und schließlich als unbrauchbares Material durch die Nieren aus dem Organismus entfernt wird. Eigentlich ist nur letztere Vorstellung begründet, denn wir können uns wohl denken, daß vorübergehend eine vermehrte Zuckerbildung z. B. aus Fett, vielleicht aus Eiweiß, eintreten kann, wir können uns aber nicht vorstellen, daß dies dauernd der Fall sein soll. Außerdem spricht die ganze Erfahrung am Krankenbette dagegen. Diabeteskranke vertragen Fett und Eiweiß ganz gut. Es kann mit ihrer Hilfe unter Weglassung der Kohlehydrate die Zuckerausscheidung im Harn stark herab-

[1]) *F. Hofmeister:* Über den Hungerdiabetes. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **26**. 355. 1890.

gedrückt werden. Andrerseits sehen wir die Glukosurie sofort ansteigen, wenn wir Kohlehydrate zuführen. Wir kommen in den schweren Fällen von Diabetes mit der Vorstellung, daß die Leber ihre Funktion, Zucker aufzuspeichern, eingebüßt hat, nicht aus. Die Zuckerausscheidung ist bei diesen Formen nicht an die Nahrungsaufnahme gebunden. Sie ist auch im Hunger vorhanden und dauert fort, wenn längst alle Kohlehydrate der Nahrung den Darmkanal verlassen haben.

Daß die Leber des Diabetikers tatsächlich ihre Fähigkeit, Zucker in Form von Glykogen aufzuspeichern, nicht verloren hat, ergab der wiederholte Befund von Glykogen in der Leber von schweren Diabetikern.[1]) Übrigens ist dieser Befund nicht einheitlich. Bald findet man Glykogen, bald trifft man auf Fälle, deren Leber keine Spur dieses Polysaccharids aufweist. Es ist dies nicht weiter auffallend, wenn wir uns daran erinnern, daß der Name Diabetes eine große Zahl ganz verschiedenartiger Erkrankungen umfaßt, die sich alle in dem einen Symptom der Hyperglukämie treffen.

Wir wollen an dieser Stelle die Antwort auf die naheliegende Frage, ob der Diabetes nicht seine volle Erklärung durch die Annahme einer Pankreaserkrankung findet, geben. In der Tat ist es verlockend, den Diabetes mit der nach Pankreasexstirpation auftretenden Glukosurie zu vergleichen. Man hat auch wiederholt Erkrankungen der Pankreasdrüse gefunden, und es ist kein Zweifel, daß es Diabetesformen gibt, welche ihren Ausgangspunkt in einer Störung der Funktionen der Pankreasdrüse nehmen. Man hat in neuerer Zeit besonders auf die *Langerhans*schen Inseln lokalisierte Veränderungen geachtet und auch vielfach Degenerationen, z. B. hyaline beobachtet. Es ist zur Zeit unmöglich zu entscheiden, ob aus diesen Befunden auf einen wirklichen Zusammenhang der *Langerhans*schen Zellgruppen mit dem Kohlehydratstoffwechsel geschlossen werden darf. Jedenfalls spricht die Tatsache, daß in vielen Fällen von Diabetes diese Zellen absolut normal befunden worden sind, keineswegs gegen eine solche Annahme, denn wir sind durchaus nicht berechtigt, alle Diabetesformen auf dieselbe Ursache zurückzuführen. außerdem spricht das Fehlen einer histologisch erkennbaren Abweichung von Geweben und von Zellen gar nichts für deren funktionelle Intaktheit. Vielleicht geben die von *Diamare* und *Kuliabko*[2]) in Angriff genommenen Versuche über die physiologische Funktion der *Langerhans*schen Zellen ein eindeutigeres Resultat.

---

[1]) Vgl. ***W. Kühne:*** Über das Vorkommen von zuckerbildenden Substanzen in pathologischen Neubildungen. *Virchows* Archiv. **32**. 536. 1865. — ***Max Jaffé:*** Über das Vorkommen zuckerbildender Substanzen in den Organen des Diabetikers. Ebenda. **36**. 20. 1866. — ***E. Külz:*** Zur Kenntnis des menschlichen Leberglykogens. *Pflügers* Archiv. **13**. 267. 1876. — ***J. v. Mering:*** Zur Glykogenbildung in der Leber. Ebenda. **14**. 274. 1877. — ***M. Abeles:*** Glykogengehalt verschiedener Organe im Coma diabeticum. Zentralblatt für die mediz. Wissensch. Jg. **23**. S. 449. 1885. — ***F. Th. Frerichs:*** Über den Diabetes. Berlin 1884. S. 272 schildert *Frerichs* die an durch direkte Punktion dem Lebenden mit Hilfe eines Troikarts entnommenen Leberstückchen gewonnenen Befunde.

[2]) l. c.

Kehren wir nun zurück zur Frage, weshalb der gebildete Zucker nicht verbrannt wird. Es wäre denkbar, daß beim Diabeteskranken ganz allgemein das Oxydationsvermögen herabgesetzt wäre. Dagegen spricht a priori, daß wir meistens den Abbau der übrigen Nahrungsstoffe beim Diabetes ganz normal verlaufen sehen. Direkte Beweise, daß auch der zuckerkranke Organismus seine volle Oxydationsfähigkeit besitzt, erbrachten die folgenden Experimente. *O. Schultzen*[1]) fand, daß Diabetiker milchsaure und pflanzensaure Alkalien, ferner Inosit und Mannit glatt verbrannten. *M. Nencki* und *N. Sieber*[2]) beobachteten, daß der Zuckerkranke das schwer oxydierbare Benzol ebensogut angreift wie der gesunde Organismus. Es ergaben ferner direkte Respirationsversuche, daß Diabetiker der schweren Form in ihrem Gaswechsel nicht von den physiologischen Verhältnissen abweichen. Allerdings hatten *v. Pettenkofer* und *C. Voit*[3]) eine wesentliche Herabsetzung der Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung beim Diabetiker gefunden, und daraus den Schluß gezogen, daß diese Erscheinung auf einem verminderten Oxydationsvermögen beruhe. Diese Anschauung ist jedoch von *C. Voit*[4]) selbst wieder verlassen worden, indem er nachwies, daß die verminderte Sauerstoffaufnahme nicht die Ursache, sondern die Folge des gestörten Kohlehydratstoffwechsels ist. Die Sauerstoffaufnahme richtet sich nach der Verbrennung im Körper. *Leo*[5]) und *Weintraud* und *Laves*[6]) haben dann den endgültigen Beweis erbracht, daß die Menge des aufgenommenen Sauerstoffs bei Gesunden und Diabetikern von gleichem Körpergewicht und gleicher Ernährung dieselbe ist, und daß die scheinbare Herabsetzung der Kohlensäureausscheidung durch die mangelhafte Zersetzung der Kohlehydrate bedingt ist.

Von hervorragender Bedeutung für die Auffassung der Ursache des ungenügenden Verbrauchs des gebildeten Zuckers sind die folgenden, von *O. Baumgarten*[7]) unter *Merings* Leitung ausgeführten Untersuchungen. *Baumgarten* verfütterte, einer Anregung *v. Merings* folgend, Diabetikern und Hunden ohne Pankreas Körper, welche als Abbau- oder Oxydationsprodukte von Zuckern anzusehen sind, oder doch in ihrem Aufbau Beziehungen zur Zuckergruppe aufweisen. Es ergab sich, daß d-Glukonsäure, d-Zuckersäure, Schleimsäure, Glukuronsäure, salzsaures Glukosamin,

[1]) *O. Schultzen:* Berliner klinische Wochenschr. Nr. 35. 1875.

[2]) *M. Nencki* und *N. Sieber:* Untersuchungen über die physiologische Oxydation. Journal f. prakt. Chemie. N. F. **26**. 35. 1882.

[3]) *v. Pettenkofer* und *C. Voit:* Über den Stoffverbrauch bei der Zuckerharnruhr. Zeitschr. f. Biol. **3**. 380. 1867.

[4]) *C. Voit:* Physiol. d. allg. Stoffwechsels und der Ernährung. S. 227ff. 1881.

[5]) Vgl. u. a.: *H. Leo:* Über den respiratorischen Stoffwechsel beim Diabetes mellitus. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. **19**. 1890.

[6]) *W. Weintraud* und *E. Laves:* Über den respiratorischen Stoffwechsel im Diabetes mellitus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **19**. 603. 1894. — Vgl. auch *W. Weintraud* und *E. Laves:* Über den respiratorischen Stoffwechsel eines diabetischen Hundes nach Pankreasexstirpation. Ebenda **19**. 629. 1894.

[7]) *Oswald Baumgarten:* Ein Beitrag zur Kenntnis des Diabetes mellitus. Zeitschr. f. experim. Path. und Therapie. **2**. 53. 1905.

Bernsteinsäure, d-Weinsäure, Salizylaldehyd und Vanillin vom diabetischen Organismus ebenso glatt verbrannt werden, wie vom gesunden. Die folgende Übersicht erläutert die Beziehungen einiger dieser Produkte zum Traubenzucker:

COH	COOH	COH	COOH	COOH
H—C—OH	H—C—OH	H—C—OH	H—C—OH	H—C—OH
OH—C—H	OH—C—H	OH—C—H	OH—C—H	OH—C—H
H—C—OH	H—C—OH	H—C—OH	H—C—OH	OH—C—H
H—C—OH	H—C—OH	H—C—OH	H—C—OH	H—C—OH
CH_2OH	CH_2OH	COOH	COOH	COOH
1. d-Glukose	2. d-Glukonsäure.	3. d-Glukuronsäure.	4. d-Zuckersäure.	5. Schleimsäure.

Diese Versuche zeigen, daß der Diabetiker in gleicher Weise wie der Gesunde Körper zerstört, die der Aldehydnatur nach in engster Beziehung zum Traubenzucker stehen und die als direkte Oxydationsprodukte der Glukose aufzufassen sind, d. h. es genügt eine leichte Oxydation des Zuckermoleküls, um es für die Zellen des Diabeteskranken angreifbar zu machen. Damit gewinnt die Anschauung von *Scheremetjewski* [1]), *Schultzen* [2]), *A. Cantani* [3]) und von *Nencki* und *Sieber* wieder an Boden und in der Tat scheint die Hauptursache der Hyperglukämie, und damit der Glukosurie darin begründet zu sein, daß der zuckerkranke Organismus die Fähigkeit verloren hat, das Zuckermolekül aufzuspalten. Der totalen Verbrennung des Traubenzuckers muß eine vorbereitende Spaltung oder überhaupt ein Eingriff vorausgehen, der das Zuckermolekül lockert und aus dem Gleichgewichtszustand bringt. Erst dann kann die völlige Verbrennung einsetzen. Für eine solche Auffassung spricht auch der Umstand, daß die Glukose vom gesunden Organismus sehr leicht verbrannt wird, sogar leichter als die übrigen Nährstoffe. So tritt z. B. nach Phosphorvergiftung eine starke Herabsetzung der Oxydationsvorgänge ein, ohne daß jedoch Glukosurie auftritt.

Wir sind wiederum bei der noch unentschiedenen Frage nach dem normalen Abbau des Zuckers angelangt. Von ihrer Beantwortung hängt die Aufklärung der Unfähigkeit des Diabetikers, Glukose aufzuspalten, ab. Man kann sich wohl vorstellen, daß die Hauptverbrauchsstellen des Zuckers, die Muskeln, ein Ferment produzieren, das das Traubenzuckermolekül zunächst lockert, bevor es der Verbrennung anheimfällt. Daß der Traubenzucker an und für sich nicht direkt verbrennt, ist recht plausibel. Der

---

[1]) *Scheremetjewski:* Arbeiten aus dem physiol. Institut zu Leipzig. S. 145. 1868.
[2]) l. c.
[3]) *A. Cantani:* Du Diabetes mellitus. Deutsch von *S. Hahn.* Berlin 1877.

Organismus schützt auf diese Weise gewissermaßen seine Zuckervorräte. Erst im Moment des Gebrauchs der Spannkräfte des Traubenzuckers bereitet die Muskelzelle den Zucker zur Verbrennung vor! Weshalb dem Diabetiker diese Fähigkeit nicht zukommt, ob ihm das betreffende Ferment fehlt, oder ob ihm die Möglichkeit benommen ist, das vorhandene Ferment zu aktivieren, dies sind Fragen, die vorläufig noch ganz unentschieden sind. Wichtig ist die Beobachtung, daß bei Verabreichung von Rohrzucker oft nur die Hälfte der zugeführten Menge von Traubenzucker im Harn wieder erscheint. Es beruht dies darauf, daß viele Diabetiker die Fruktose ganz glatt verbrennen[1]) und auch assimilieren. Man hat sogar den Umstand, daß die Leber des Diabetikers in vielen Fällen zwar den ihr als Traubenzucker gebotenen Zucker nicht aufzubauen vermag, wohl aber den in Form von Fruchtzucker zugeführten, direkt dazu verwendet, um den Zuckerkranken Kohlehydrate zuzuführen, und zwar ist das Polysaccharid **Inulin**, das bei der Hydrolyse Fruchtzucker liefert, gewählt worden. Leider hat sich dieses Kohlehydrat seiner schweren Verdaulichkeit wegen als unbrauchbar erwiesen.[2]) Jedenfalls ist der Umstand, daß die Leberzellen Fruktose, resp. die nach der allgemeinen Ansicht aus ihr hervorgegangene Glukose zu Glykogen verarbeiten können, während sie den als Glukose selbst eingeführten Traubenzucker nicht verwendet, höchst merkwürdig.

Mit der Annahme, daß die Muskeln in irgend einer Weise die Fähigkeit eingebüßt haben, den Zucker vorbereitend zu spalten, ist die Ursache des Diabetes natürlich nicht erklärt, denn der eigentliche Anfang der ganzen Kette von Störungen, die unter sich immer wieder neue im Gefolge haben, liegt sicher nicht in diesem gehemmten Abbau des Traubenzuckers — total aufgehoben ist ja die Zuckerzerstörung auch beim Diabetiker nicht. Wir kommen in letzter Linie, wie bei allen Stoffwechselstörungen, auf die einzelnen Zellen zurück und deren Abhängkeit vom Nervensystem. Auch wenn wir uns ausschließlich auf Fermentreaktionen stützen, beim Abbau und Aufbau der Kohlehydrate können wir die „Zelle“ nicht umgehen, denn sie liefert die Fermente und deren Produktion scheint in vielen Fällen in bestimmter Weise von Nerveneinflüssen abhängig zu sein. Nehmen wir

---

[1]) *E. Külz:* Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus. Marburg. 130. 1874. — *Worm-Müller:* Die Ausscheidung des Zuckers im Harn des gesunden Menschen. *Pflügers* Archiv. **34**. 576. 1884; Die Ausscheidung des Zuckers im Harn nach Genuß von Kohlehydraten bei Diabetes mellitus. **36**. 172. 1885. — *Franz Hofmeister:* l. c. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **25**. 240. 1889. — *John Haycraft:* Lävulose bei Diabetikern. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **19**. 137. 1894. — Vgl. auch *O. Minkowski:* Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Archiv für experim. Path. u. Pharmak. **31**. 158. 1898. — *W. Sandmeyer:* Über die Folgen der partiellen Pankreasexstirpation beim Hunde. Zeitschr. f. Biol. **31**. 12. (31.) 1894. — *Fritz Voit:* Über das Verhalten der Galaktose beim Diabetiker. Zeitschr. f. Biol. **29**. 147. 1892. — *C. A. Socin:* Wie verhalten sich Diabetiker Lävulose- und Milchzuckerfütterung gegenüber? Diss. Straßburg 1894.

[2]) *W. Sandmeyer:* l. c. und *K. Miura:* Kommt im Blut Traubenzucker vor? Zeitschrift f. Biol. **32**. 279. 1895.

noch dazu, daß wir, wie schon betont, viele Fermente kennen, die inaktiv von der Zelle abgegeben und erst durch ein zweites, von anderen Zellen — oft eines anderen Organs — geliefertes Agens wirksam gemacht werden, dann lernen wir verstehen, daß an unzähligen Stellen des ganzen Mechanismus Störungen eintreten können, die alle zusammen den gleichen Endeffekt, nämlich eine Hyperglukämie infolge Nichtverbrauchs von Traubenzucker herbeiführen, sei es nun, daß die Störung im Nervensystem, in der Reizzuleitung etc. liegt, sei es, daß das aktivierende Agens (vielleicht von der Pankreasdrüse aus) nicht geliefert wird, sei es, daß die Muskelzellen selbst erkrankt sind. Es soll mit diesen Möglichkeiten nochmals hervorgehoben werden, daß wir in der Hyperglukämie nur ein Symptom vor uns haben, eine Folge und keine Ursache, die allerdings durch die Veränderung der Zusammensetzung der Gewebs- und Blutflüssigkeiten sekundär die mannigfachsten Störungen hervorrufen muß, die wiederum durch einen fortlaufenden Circulus vitiosus die gesamte Lebensenergie der Körperzellen herunterdrücken und das Krankheitsbild mehr und mehr aggravieren. Es muß bei der Forschung nach den Ursachen pathologischer Erscheinungen mehr und mehr das Bestreben in den Vordergrund treten, den rein funktionellen Störungen auf Grund biologischer Experimente nachzugehen, denn zweifellos können solche vorliegen, ohne daß es mit den heutigen Hilfsmitteln gelingt, morphologische Veränderungen zu fixieren.

Als wesentlichstes Symptom aller Diabetesformen haben wir die Glukosurie kennen gelernt. Sie kann einen recht erheblichen Umfang annehmen, so daß pro Tag bis zu 1 *kg* Zucker ausgeschieden werden können. Neben Glukose erscheinen hie und da andere Zuckerarten, so Lävulose, ferner Pentosen. Außerdem hat man im diabetischen Harn auch höher molekulare Zucker, Maltose, dextrinartige Verbindungen beobachtet, ohne daß es bis jetzt gelungen wäre, aus dem Vorkommen dieser offenbar unvollkommenen Abbauprodukte Schlüsse auf die Art der Störung des Kohlehydratstoffwechsels zu ziehen. In schweren Fällen von Diabetes nimmt der Harn häufig einen eigenartigen, obstartigen Geruch an, der schon den alten Ärzten aufgefallen war. Die Ursache dieser Erscheinung ist, wie *C. Gerhardt*[1]) erkannte, die Azetessigsäure $(CH_3CO).CH_2.COOH$. Neben ihr findet man Azeton $CH_3.CO.CH_3$ und, wie *Minkowksi*[2]) zeigte, in vielen

[1]) *C. Gerhardt:* Wiener med. Presse. Nr. 28. 673. 1865. — Vgl. auch *W. Petters:* Untersuchungen über die Honigharnruhr. Prager Vierteljahresschrift. 55. 81. 1857. — *R. v. Jaksch:* Über das Vorkommen der Azetessigsäure im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 7. 485. 1883.

[2]) *O. Minkowski.* Über das Vorkommen von Oxybuttersäure im Harn bei Diabetes mellitus. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 242. 1884 und Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **18**. 35 u. 147. 1884. — *E. Külz:* Zur Kenntnis der linksdrehenden Oxybuttersäure. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **18**. 291. 1884 und Über eine neue linksdrehende Säure (Pseudooxybuttersäure). Ein Beitrag zur Kenntnis der Zuckerruhr. Zeitschr. f. Biol. **20**. 165. 1884 und Beiträge zur Kenntnis der aktiven β-Oxybuttersäure. Ebenda. **23**. 329. 1887. — *O. Minkowski:* l c. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **31**. 183. 1893. — *T. Araki:* Beiträge zur Kenntnis der β-Oxybuttersäure und ihres Verhaltens im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **18**. 1. 1894.

Fällen β-Oxybuttersäure $CH_3 . CH (OH) CH_2 . COOH$. Alle drei Verbindungen stehen, wie ein Blick auf ihre Zusammensetzung lehrt, in direktem Zusammenhang. Die Azetessigsäure entsteht ohne Zweifel durch Oxydation aus der β-Oxybuttersäure:

$$\underset{\beta\text{-Oxybuttersäure}}{CH_3 - \overset{*}{C}H(OH) - CH_2 - COOH} + O = \underset{\text{Azetessigsäure}}{(CH_3 . CO) CH_2 . COOH} + H_2O.$$

Aus der Azetessigsäure kann man sich leicht durch Abspaltung von Kohlensäure Azeton entstanden denken.

$$\underset{\text{Azetessigsäure}}{(CH_3 . CO) CH_2 COOH} = \underset{\text{Azeton.}}{CH_3 . CO . CH_3} + CO_2$$

Daß in vielen Fällen die β-Oxybuttersäure im Harn fehlt, während die beiden anderen Verbindungen vorhanden sind, ist nicht auffallend, denn wir können uns wohl vorstellen, daß erstere einmal der Oxydation entgeht, das andere Mal nicht. Die β Oxybuttersäure enthält, wie obige Formel zeigt, ein asymmetrisches (*) Kohlenstoffatom, d. h. sie ist optisch aktiv, und zwar kommt sie stets in der linksdrehenden Form zur Ausscheidung.

Es ist vielfach versucht worden, einesteils die Herkunft dieser Verbidungen festzustellen und vor allem ihre Bedeutung für die Krankheit selbst zu ergründen. Vor allem ist bemerkenswert, daß das Vorkommen von Azeton im Harn nicht für Diabetes spezifisch ist. Es ist Azetonurie — meist allerdings in beschränktem Maße — bei vielen fieberhaften Krankheiten beobachtet worden. Azeton und Azetessigsäure hat man auch bei langdauernder Inanition [1]) (Hunger, Kachexie) aufgefunden. In geringen Mengen wird Azeton besonders bei ausschließlicher Ernährung mit Eiweiß und Fett auch vom Gesunden ausgeschieden. Es verläßt übrigens nicht alles Azeton den Organismus durch die Nieren, ein Teil wird mit der Atemluft ausgeschieden. Sehr strittig ist die Frage nach der Herkunft der allgemein mit dem Namen Azetonkörper [2]) belegten Produkte. Am nächsten liegend ist der Gedanke, daß sie mit der Störung des Kohlehydratstoffwechsels in irgend einem direkten Zusammenhang stehen [3]), denn auch die Beobachtung, daß Azetonurie bei Inanition eintritt, spricht nach den schon erwähnten Beobachtungen von *Hofmeister* [4]) über die Glukosurie hungernder Tiere nicht gegen eine solche Auffassung. Nun ist aber nachgewiesen, daß man eine bestehende Azetonurie durch Verabreichung von Kohlehydraten vermindern, ja sogar unterdrücken kann, andrerseits hat

[1]) *v. Jaksch:* Über Azetonurie und Diazeturie. Berlin 1895. — *Friedrich Müller:* Bericht über die Ergebnisse des an Cetti ausgeführten Hungerversuches. Berliner klin. Wochenschr. 428. 1887.

[2]) *H. Chr. Geelmuyden:* Über Azeton als Stoffwechselprodukt. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **23**. 431. 1897.

[3]) Vgl. auch die Angabe von *F. Maignon* über die Entstehung von Azeton im normalen tierischen Gewebe. (Bildung von Azeton in den Muskeln. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **140**. 1124. 1905.)

[4]) l. c.

die Erfahrung gelehrt, daß die völlige Weglassung der Kohlehydrate aus der Nahrung der Diabetiker oft direkt Azetonurie zur Folge hat. Aus diesen Gründen hat man nach anderen Quellen gesucht und vor allem die Eiweißstoffe als solche betrachtet. Das Auftreten der Azetonkörper sollte der Ausdruck des gesteigerten Eiweißzerfalls bei den schweren Diabetesformen sein. Nun existiert aber kein Parallelismus zwischen Stickstoff- und Azetonkörperausscheidung. Beim Hunger beobachtete man sogar, daß mit der Verminderung des Eiweißzerfalls in den ersten Tagen die Menge des ausgeschiedenen Azetons ansteigt.[1]) Nach *Weintraud*[2]) kann der Diabetiker sich im Stickstoffgleichgewicht befinden, ja sogar Stickstoff ansetzen, ohne daß die Azetonkörperausscheidung beeinflußt wird. Gegen die Bildung der Azetonkörper aus Eiweiß spricht auch die Beobachtung von *Magnus-Levy*[3]), der in einem Falle von Diabetes bei einer Eiweißzersetzung von 262 *g* an drei Tagen die Bildung von 342 *g* β-Oxybuttersäure beobachtete. Ausgeschlossen ist durch diese Beobachtungen eine Bildung der Azetonkörper aus Eiweiß nicht, denn einmal braucht nicht nur eine Quelle für sie vorhanden zu sein und andrerseits fällt eine Diskussion dieser Fragen vielfach mit derjenigen nach der Umwandlung des einen Nahrungsstoffes in einen anderen zusammen. Ferner muß stets betont werden, daß unsere Kenntnisse über den intermediären Eiweißabbau sehr geringe sind. In keinem Falle braucht die ausgeschiedene Stickstoff- und auch Schwefelmenge ein Maß für die totale Zersetzung des eingeführten Eiweißes abzugeben. Es kann immer der Einwand erhoben werden, daß der durch den Harnstoff ausgeführte Kohlenstoff nur einen Teil des Eiweißkohlenstoffs ausmacht und der übrige Kohlenstoff der Eiweißabbauprodukte sehr wohl im Organismus noch lange zurückgehalten werden kann, nachdem der Eiweißstickstoff und -Schwefel längst den Körper verlassen hat.[4]) Viel für sich hat die Annahme, daß die Fette die Muttersubstanz der Azetonkörper sind. Für diese spricht der Umstand, daß im Hungern zu einer Zeit, in der der Organismus seine Ausgaben zum größten Teil auf Kosten seines Fettes bestreitet, die Azetonausscheidung ansteigt. Die Tatsache, daß Kohlehydratzufuhr die Azetonurie mildert, findet ungezwungen in einer verminderten Fettzersetzung ihre Erklärung — die zugeführten Kohlehydrate sparen Fett. Führt man dem Organismus reichlich Eiweiß zu, so kann die Azetonkörperausscheidung aus demselben Grunde

---

[1]) Vgl. *Giuseppe Satta:* Studien über die Bedingungen der Azetonbildung im Tierkörper. *Hofmeisters* Beiträge. **6**. 1 (21). 1904 und **6**. 376. 1904.

[2]) *W. Weintraud:* Die Ausscheidung von Azeton, Diazetsäure und β-Oxybuttersäure beim Diabetes mellitus. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **34**. 169. 1894.

[3]) *Magnus-Levy:* Die Oxybuttersäure und ihre Beziehungen zum Coma diabeticum. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **42**. 149. 1899 und Untersuchungen über die Acidosis im Diabetes mellitus und die Säureintoxikation im Coma diabeticum. Ebenda. **45**. 389. 1902.

[4]) Azeton ist in kleiner Menge bei der Oxydation von Eiweiß erhalten worden. Für die Erklärung der Abkunft der Azetonkörper sind diese Versuche ohne Belang, denn einesteils waren die gewonnenen Azetonmengen viel zu klein und andernteils waren andere Quellen Fett und Kohlehydrate nicht ausgeschlossen.

auch herabgemindert werden. Umgekehrt wird sie bei Zugabe von Fett zu kohlehydratfreier Kost gesteigert. *Schwarz*[1]) hat ferner beobachtet, daß das Blut der Diabetiker stets auch außerhalb der Fettverdauung einen erhöhten Fettgehalt besitzt.

Wir müssen es vorläufig unentschieden lassen, aus welcher Quelle, oder, vielleicht korrekter ausgedrückt, aus welchen Quellen die Azetonkörper abstammen. Ebensowenig wissen wir etwas über ihre Bildungsstätte.

Dem Vorkommen der Azetonkörper im Blute hat man lange Zeit eine wesentliche Bedeutung für den Verlauf des Diabetes zugeschrieben. Man nahm an, daß die Anwesenheit der angeführten Säuren die Alkaleszenz des Blutes herabdrückt, und so an und für sich schwere Störungen hervorgerufen werden. Dies ist nun im allgemeinen nicht der Fall, indem der Organismus durch Bildung von Ammoniak und dessen Kuppelung mit diesen Säuren die Reaktion des Blutes und damit der Gewebe in normalen Grenzen halten kann. Für diese Annahme spricht auch der Umstand, daß die Oxydationsverhältnisse auch bei Ausscheidung reichlicher Azetonkörpermengen nicht wesentlich alteriert sind. Es kann aber zu einer raschen, massenhaften Bildung von Azetonkörpern kommen, und damit zu einer wirklichen, schweren Schädigung des gesamten Organismus, nämlich im sog. Coma diabeticum. Mit diesem Namen wird ein Symptomenkomplex belegt, der sehr häufig, falls nicht interkurrente Krankheiten den Zuckerkranken dahingerafft haben, das Ende des Diabetikers einleitet. Dieser Zustand ist durch zunehmende Dyspnoë, Somnolenz und Sinken der Körpertemperatur charakterisiert. In vielen Fällen erholt sich der Patient wieder, die Azetonkörper werden durch die Nieren entfernt, der Organismus findet auch Zeit, der Säurevergiftung durch vermehrte Ammoniakbildung entgegenzuarbeiten. Nach einiger Zeit wiederholt sich der Zustand mit vermehrter Stärke und schließlich erliegt der Diabetiker in einem solchen Anfalle. Man erklärte sich zunächst die geschilderten Symptome durch die Annahme einer spezifischen Giftwirkung der Azetonkörper. Dies ist jedoch, wie direkte Versuche mit den einzelnen Verbindungen ergaben, nicht der Fall.[2]) Wir haben offenbar eine richtige Säurevergiftung vor uns. Das Blut und die Gewebe des im Coma verstorbenen Diabetikers reagieren sauer. Mit dieser Änderung der Reaktion des Blutes geht Hand in Hand eine Herabsetzung der Oxydationsvorgänge. Die Oxybuttersäure wird nicht mehr oder nur noch zum Teil zu Azetessigsäure oxydiert. Beide Säuren binden die Alkalien des Blutes. Dadurch erklärt sich auch die Beobachtung, daß der Kohlensäuregehalt des Blutes im Coma sinkt. Daß die Oxydation unter diesen Verhältnissen stark leidet, be-

---

[1]) *Leo Schwarz:* Untersuchungen über Diabetes. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **76**. 1903.

[2]) *F. Th Frerichs:* Über den plötzlichen Tod und über das Coma beim Diabetes. Zeitschr. f. klin. Medizin. **6**. 3. 1883. — *P. Albertoni:* Entstehung der Azetonurie und des Diabetes. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **18**. 218. 1884. — *Ernst Stadelmann:* Über die Ursachen der pathologischen Ammoniakausscheidung beim Diabetes mellitus und des Coma diabeticum. Ebenda. **17**. 419. (443.) 1883.

weist der Befund von Eiweißspaltprodukten im Urin.[1]) Der Symptomenkomplex beim Coma diabeticum hat große Ähnlichkeit mit dem durch Säurevergiftung experimentell erzeugten, wie *Walter*[2]) gezeigt hat. Er injizierte Kaninchen, welche im Gegensatz zu allen bis jetzt untersuchten Tierarten auf Säurezufuhr nicht mit Bildung von Ammoniak reagieren und deshalb in weiten Grenzen gegen Säurevergiftung wehrlos sind, verdünnte Salzsäure in den Magen und sah Dyspnoë eintreten. Der Kohlensäuregehalt des Blutes war herabgesetzt, die Ammoniakmenge des Harns stark vermehrt. Durch subkutane Zuführung von kohlensaurem Natrium wurden diese Symptome wieder beseitigt und die Tiere erholten sich.

Übrigens ist die Bildung der Azetonkörper nicht auf den „Diabetes" allein beschränkt. Sie finden sich auch unter Umständen bei allen genannten Arten von Glukosurien. Ein Zusammenhang mit dem gestörten Kohlehydratstoffwechsel existiert auf alle Fälle, nur braucht dieser nicht direkt zu sein. Man darf nicht außer acht lassen, daß in Wirklichkeit eine so tiefgreifende Stoffwechselstörung, wie sie durch die schweren und bleibenden Formen der Hyperglukämie zum Ausdruck kommt, niemals für sich allein bestehen, d. h. auf eine bestimmte Körperklasse beschränkt bleiben kann. Da der Stoffwechsel des Organismus unzweifelhaft in letzter Linie als ein Stoffwechsel seiner Zellen aufgefaßt werden muß, läßt sich leicht ermessen, wie sehr der Gesamtstoffwechsel leiden muß, wenn eine Gruppe der wichtigsten Nähr- und Baumaterialien in Mitleidenschaft gezogen ist. Es ist deshalb wohl verständlich, daß über kurz oder lang die Stoffwechselstörung eine allgemeine wird und der Ab- und Aufbau der Eiweißkörper und Fette ebenfalls Not leidet. Von diesem Gesichtspunkt aus muß das schwere Krankheitsbild des Diabetes schließlich betrachtet werden, um zu einem vollen Verständnis des ganzen Umfanges der eingetretenen Störung zu gelangen. Nicht nur den Verlust an Spannkräften, der dem Körper durch die beständige Ausfuhr der großen Zuckermengen erwächst und der ja zum Teil außerdem durch andere Nahrungsstoffe gedeckt werden kann, beherrscht die ganze Krankheit und stempelt sie zu einer so schweren, sondern der Zusammenbruch des ganzen Zellstoffwechsels. Die abnorme Zusammensetzung des Blutes und der Gewebsflüssigkeit führt zu manchen sekundären Erscheinungen, die Widerstandsfähigkeit der Gewebe und Zellen gegen Infektionen sinkt (die zahlreichen Gewebe bieten einen besonders bevorzugten Nährboden für manche Lebewesen [Furunkulosis, Ansiedelungen von Aspergillus etc.]), und so ruft eine Schädigung andere hervor und gibt dem Krankheitsbild Diabetes zu dem gemeinsamen Grundbilde von Fall zu Fall seine eigenartigen Züge.

---

[1]) *Emil Abderhalden*: Aufbau und Abbau der Eiweißkörper im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 44. 17. 1905.

[2]) *Friedrich Walter*: Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. 7. 148. 1877.

Vorlesung VI.

Fette. — Lecithin. — Cholesterin.

Unter den Nahrungsstoffen des tierischen Organismus nehmen die Fette wegen ihres hohen Verbrennungswertes eine ganz besondere Stellung ein. Sie spielen ferner im Pflanzen- und in ganz besonders hervorragendem Maße im Tierreich eine große Rolle als Reservestoffe. Der tierische Organismus stapelt in Form von Fetten gewaltige Lager von Spannkräften auf. Die wichtigsten Depots sind das intermuskuläre Bindegewebe, das Fettgewebe der Bauchhöhle und das Unterhautbindegewebe. Kleine Depots finden sich offenbar in jedem Organ und in jeder Zelle. Diese Fettlager schwanken an Masse je nach dem Ernährungszustand sehr, so daß für den Fettgehalt der einzelnen Organe keine bestimmten Angaben gemacht werden können.

Auch im Pflanzenreich sind die Fette sehr verbreitet und spielen als Reservestoffe eine bedeutende Rolle, immerhin nicht in dem Maße wie im tierischen Organismus. Fettstoffe finden sich namentlich in ruhenden Teilen, so in den Samen, in denen man bald Depots von Kohlehydraten, bald von Fett findet, bald kommen auch Fett und Stärke nebeneinander vor. Das Fett findet sich in diesen im allgemeinen nicht in der Form, wie wir es in den tierischen Geweben zu finden gewohnt sind. Es ist äußerst fein im Protoplasma verteilt, nur in einzelnen Fällen findet man Kristallbündel in den Nährgewebszellen abgelagert. Auch in unterirdischen Stämmen, Zwiebeln, Knollen und Wurzeln sind in einzelnen Fällen Fettvorräte aufgefunden worden, ferner auch im Stamm und den Zweigen von Holzgewächsen zur Zeit der Winterruhe, mit deren Beginn auch die wintergrünen Blätter Reservefett besitzen.

Die Fette setzen sich ganz allgemein aus den Elementen C, H und O zusammen. Die natürlichen Fette gehören zu der Gruppe der Neutralfette. Freie Fettsäuren finden sich nur in kleinen Mengen. Die Neutralfette sind ganz allgemein als Ester des Glyzerins mit einbasischen Fettsäuren aufzufassen[1]), und zwar sind in dem dreiwertigen Alkohol

[1]) Vgl. *Chevreul:* Chemische Untersuchungen über tierische Fette. Paris 1823.

Glyzerin alle drei Hydroxylwasserstoffatome durch Fettsäureradikale (R) ersetzt:

$$\begin{array}{l} CH_2O.R \\ | \\ CHO.R \\ | \\ \underbrace{CH_2}_{\text{Glyzerin-rest}}\underbrace{O.R}_{\text{Fettsäure-radikal}} \end{array}$$

Am Aufbau der tierischen Fette sind hauptsächlich die drei Fettsäuren Öl-, Stearin- $C_{18}H_{36}O_2$ und Palmitinsäure $C_{16}H_{32}O_2$ beteiligt. Die beiden letzteren gehören der normalen (gesättigten) Fettsäurereihe, $C_nH_{2n}O_2$ an, deren erste Glieder die Ameisensäure, Propionsäure, Buttersäure usw. sind. Die erstere dagegen ist eine ungesättigte Fettsäure

$$\begin{matrix} C_8H_{17} \\ H \end{matrix}\!\!>C=C<\!\!\begin{matrix} H \\ (CH_2)_7\,COOH. \end{matrix}$$

Diese Fettsäuren verbinden sich mit dem dreiwertigen Alkohol Glyzerin unter Wasseraustritt. Man spricht je nach der Art der gebundenen Fettsäure von Tripalmitin, Tristearin und Triolein.

$$\begin{array}{llllll} CH_2.OH & & C_{15}H_{31}COOH & & CH_2.O.CO.C_{15}H_{31} & \\ | & & | & & | & \\ CH\ .OH & + & C_{15}H_{31}COOH & = & CH\ .O.CO.C_{15}H_{31} & +\ 3H_2O \\ | & & | & & | & \\ CH_2.OH & & C_{15}H_{31}COOH & & CH_2.O.CO.C_{15}H_{31} & \\ \text{Glyzerin} & & \text{Palmitinsäure} & & \text{Tripalmitin} & \end{array}$$

Tripalmitin und Tristearin sind bei gewöhnlicher Temperatur fest, Triolein dagegen ist flüssig. Da die Fette meist Gemische aller drei Triglyzeride darstellen, kommt es ganz auf das Vorwiegen oder Zurücktreten des Trioleins an, ob das betreffende Fett mehr flüssig oder fest ist. Es kommen außer diesen einheitlichen Triglyzeriden auch gemischte vor, so ist z. B. Dipalmitoolein, d. h. ein Fett, dessen Glyzerinkomponente 2 Moleküle Palmitinsäure und 1 Molekül Ölsäure trägt, beobachtet worden, ferner Distearopalmitin. Außer den genannten Fettsäuren finden sich auch flüchtige Glieder der normalen Gruppe, so Buttersäure, Kapron-, Kapryl- und Kaprinsäure. Namentlich in pflanzlichen Fetten sind fast alle Glieder der normalen Fettsäurereihe aufgefunden worden. Auch andere höhere Fettsäuren, wie Laurin- ($C_{12}H_{24}O_2$), Myristin- ($C_{14}H_{28}O_2$) und Arachinsäure ($C_{20}H_{40}O_2$) sind beobachtet, ferner auch vereinzelte Oxyfettsäuren. Letztere sind einstweilen nur im Pflanzenreich mit Sicherheit nachgewiesen worden, während im Tierkörper an Stelle des dreiwertigen Glyzerins höher molekulare Alkohole die Bindung mit den Fettsäuren eingehen können. So hat *Röhmann*[1]) nachgewiesen, daß im Sekret der Bürzeldrüse der Vögel ein Teil der Fettsäuren an Octadecylalko-

[1]) *F. Röhmann:* Über das Sekret der Bürzeldrüsen. *Hofmeisters* Beiträge. 5. 110. 1904.

hol, $CH_3 . (CH_2)_{16} . CH_2 OH$, gebunden ist. Längst bekannt ist ferner der Palmitinsäureester des Cetylalkohols, $C_{16} H_{33} OH$, der Walrat, auch Cetin genannt, der sich im Schädel der Pottwale findet. Im Bienenwachs findet sich Palmitinsäure-myricylester. Ähnliche Verbindungen sind sicher in der Natur noch weit verbreitet. In nur wenigen Fällen ist jedoch ihr Nachweis mit genügender Sicherheit geführt.

Während bei den Pflanzenfetten im allgemeinen das Trioleïn und die Glyzeride der niederen Fettsäuren vorwiegen, herrschen im tierischen Fett das Tripalmitin und Tristearin vor. Eine Ausnahme macht nur die Fettsubstanz der Kaltblüter, die sehr reich an Trioleïn ist und infolgedessen bei Temperaturgraden noch in flüssigem Zustande sich befindet, bei denen das Fett der Warmblüter erstarrt. Innerhalb der Reihe der letzteren finden sich je nach der Spezies große Unterschiede. So schmilzt z. B. menschliches Fett ungefähr bei 25° C, Hammeltalg bei ca. 50° C und Pferdetalg bei ca. 65° C.

Die Fette zerfallen entsprechend ihrem Aufbau unter Wasseraufnahme in Fettsäuren und Glyzerin. Die Hydrolyse kann durch verschiedene Agentien bewirkt werden, so durch Kochen mit verdünnten Mineralsäuren, namentlich durch Einwirkung von Alkalien insbesondere bei Anwesenheit von Alkohol und vor allem auch durch bestimmte, im Tier- und Pflanzenreich weit verbreitete Fermente, die ganz allgemein den Namen Lipase führen. Man nennt den Prozeß der Fettspaltung Verseifung.[1]) Wird diese unter Einwirkung von freien Basen herbeigeführt, dann erhält man nicht die freien Fettsäuren, sondern deren Salze. Man nennt diese Seifen. Während die Natron- und Kaliseifen in Wasser leicht löslich sind, bilden die Verbindungen von Fettsäuren und alkalischen Erden (Kalk-, Baryt- und Magnesiaseifen) unlösliche Seifen. In Wasser sind die neutralen Fette ganz unlöslich. Schüttelt man sie energisch und lang mit Wasser, so erhält man eine Emulsion, die jedoch bald wieder verschwindet, indem das Fett auf der Oberfläche des Wassers sich sammelt. Absolut neutrale Fette, d. h. Fette, welche keine Spur von freien Fettsäuren enthalten, werden auch durch Schütteln mit schwach alkalikarbonathaltigen Flüssigkeiten nicht emulgiert. Sobald das Fett jedoch freie Fettsäuren besitzt, dann tritt eine äußerst feine, bleibende Emulsion ein.

Im Haushalte der Pflanzen spielen die Fette, einige Ausnahmen ausgenommen, keine sehr große Rolle.[2]) Sie treten ganz hinter den Kohlehydraten zurück. Im wesentlichen sind sie wohl Reservestoffe. In Samen, wie von Helianthus oder von Cucurbita sieht man bei der Keimung das aufgestapelte Fett bald verschwinden. Zugleich beobachtet man das Auftreten freier Fettsäuren. Offenbar findet also eine Aufspaltung der Fette statt, und zwar wird diese, wie zuerst *Sigmund*[3]) klar erkannte, durch ein be-

[1]) *Joh. Gad:* Zur Lehre von der Fettresorption. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 179. (187.) 1878.

[2]) Vgl. die Zusammenstellung in *Friedrich Czapek:* Biochemie der Pflanzen. Bd. I. Gustav Fischer. Jena 1905. S. 115–126.

[3]) *W. Sigmund:* Sitzungsber. der Wiener Akad. Bd. **99**. S. 407. Juli 1890; Bd. **100**. 328. Juli 1891; Bd. **101**. 549. Mai 1892.

stimmtes Ferment Lipase, auch Steapsin genannt, herbeigeführt. In neuerer Zeit ist namentlich die in den Rizinussamen vorkommende, sehr energisch wirkende Lipase Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen.[1]) Sie entfaltet ihre Wirkung in schwach saurer Lösung. Die Verseifung der Fette hat offenbar den Zweck, das Fett in eine Form zu bringen, in der es durch die Plasmahaut und die Zellmembranen durchtreten kann. Kleine Fettsäuremengen genügen schon, bei Anwesenheit von Alkali eine Emulsion zu erzeugen. Daß das so in feinste Tröpfchen verwandelte Fett wirklich durch die Zellmembranen durchtritt, ist experimentell festgestellt worden. Es ist jedoch noch unentschieden, ein wie großer Teil des Neutralfettes verseift wird. Auch weiß man vorläufig nichts Sicheres über das weitere Verhalten der Fettsäuren. Mit ihrem Schwinden hat schon *Sachs* ein Anwachsen der Kohlehydrate nachgewiesen. Wir werden später auf diesen Umstand eingehender zurückkommen.

Verfolgen wir nun das dem tierischen Organismus durch seine Nahrung zugeführte Fett auf seinem Wege durch den Darmkanal und seinen Resorptionsbahnen. Den Anfangsteil des Darmkanals passieren die Fette ganz unverändert. Der Speichel hat keinen Einfluß auf sie, dagegen tritt bereits im Magen eine Verseifung ein, deren Umfang jedoch noch viel umstritten ist.[2]) Von großer Bedeutung ist die Fettverdauung im Magen kaum, denn einmal wird das Ferment bei stark saurer Reaktion in seiner Wirkung ganz beträchtlich gehemmt und schließlich vernichtet und andrerseits muß der Lipase, damit sie ihre volle Wirksamkeit entfalten kann, das Fett in emulgierter Form dargeboten werden, eine Forderung, die meistens nicht erfüllt ist. Dagegen kommt der Magensaftwirkung indirekt eine Bedeutung für die Fettverdauung zu, indem durch sie Fett aus den Fettgeweben durch Lösung der Bindesubstanz frei wird. Auch für die Resorption kommt aus diesen Gründen dem Magen kaum eine Rolle zu. Die Verdauung der Fette setzt eigentlich erst im Anfangsteil des Darmes in vollem Umfange ein. Hier unterliegt das Fett zunächst einer rein physikalischen Verwandlung. Unter dem Einfluß freier Fettsäuren und der Anwesenheit der Alkalisalze des Darm- und Pankreassaftes und der Galle wird zunächst das Fett in feinste Teilchen zerstäubt. Die zwischen den Fettpartikelchen überall eingelagerten Fettsäuren reagieren mit dem vorhandenen Alkalikarbonat.

---

[1]) *W. Connstein, E. Hoyer* und *H. Wartenberg*: Über fermentative Fettspaltung. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 3988. 1902. — *Connstein:* Fermentative Fettspaltung. Archiv für (Anat. u.) Physiol. **1905**. Verhdl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin. Sitzung 8.

[2]) *Cash:* Über den Anteil des Magens und des Pankreas an der Verdauung des Fettes. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 323. **1880**. — *Ogata:* Die Zerlegung neutraler Fette im lebendigen Magen. Ebenda. 515. **1881**. — *Volhard:* Über Resorption und Fettspaltung im Magen. Münchener med. Wochenschr. Nr. **5** u. **6**. 1900 und Zeitschr. für klin. Medizin. **42**. 414 und Verhandl. deutscher Naturforscher u. Ärzte. 1901. II. 2. Hälfte. S. 43. — Vgl. ferner *Adolf Zinsser:* Über den Umfang der Fettverdauung im Magen. *Hofmeisters* Beiträge. **7**. 31. 1905. — *Albert Fromme:* Über das fettspaltende Ferment der Magenschleimhaut. Ebenda. **7**. 51. 1905.

Es entstehen Seifen, die die Fettteilchen in feinste Staubform auseinander sprengen, ein Prozeß, der durch die frei werdende Kohlensäure gefördert wird. Es bildet sich eine Emulsion. Der Zweck dieses Prozesses kann ein doppelter sein. Einmal könnte man sich vorstellen, daß die Darmepithelien in ähnlicher Weise, wie dies für die Pflanzenzellen erwiesen ist, diese feinsten Tröpfchen direkt aufnehmen. Andrerseits ist es wohl möglich, daß diese Emulsion den Zweck hat, durch Erzeugung einer enorm großen Oberfläche der Lipase die Einwirkung zu erleichtern und zum Teil überhaupt zu ermöglichen.

Wir wissen mit voller Sicherheit, daß das eingeführte Fett in Fettsäuren und Glyzerin zerlegt wird. Die Fettsäuren binden, soweit dies möglich ist, das vorhandene Alkali und bilden so Seifen. Eine noch unentschiedene Frage ist nur die, wie weit diese Verseifung geht, d. h. ein wie großer Teil der Fette vollständig gespalten wird. Während z. B. *Pflüger*[1]) annimmt, daß die Hydrolyse eine vollständige sein muß, d. h. daß nur Fettsäure- und Glyzerinmoleküle zur Resorption gelangen, glauben andere Forscher, daß nur ein Teil der Fette vollständig verseift wird, während ein anderer Teil in feinsten Tröpfchen direkt zur Resorption gelangt. Trotz zahlreicher Untersuchungen ist es nicht gelungen, einen klaren Einblick in die Fettverdauung zu erhalten. Zunächst hat *Radijewski*[2]) durch Versuche am Hunde festgestellt, daß Seifen resorbiert und in Fett umgewandelt werden können. Für die Annahme einer totalen Hydrolyse der Fettsubstanzen ist auch der Versuch von *Connstein*[3]) ins Feld geführt worden. *Connstein* fütterte einen Hund mit Lanolin. Dieses wird durch die gewöhnlichen Mittel nicht verseift, bildet jedoch mit Wasser verrieben eine äußerst feine Emulsion. Von dem in dieser Form eingeführten Lanolin wurden 97·5% im Kot unverändert ausgeschieden.

Viele Fette müssen ohne weiteres einer völligen Aufspaltung anheimfallen, damit sie zur Resorption gelangen können. Es sind dies diejenigen, deren Schmelzpunkt über der Körpertemperatur liegt. *I. Munk*[4]) hat nachgewiesen, daß Hammeltalg vom Schmelzpunkt 49°

---

[1]) *E. Pflüger:* Über die Gesundheitsschädigungen, welche durch den Genuß von Pferdefleisch verursacht werden. (Nebst einem Beitrag über die Resorption der Fette.) *Pflügers* Archiv. **80**. 111. 1900. — Über die Resorption künstlich gefärbter Fette. Ebenda. **81**. 375. 1900 — Der gegenwärtige Zustand der Lehre von der Verdauung und Resorption der Fette und eine Verurteilung der hiermit verknüpften physiologischen Vivisektionen am Menschen. Ebenda. **82**. 303. 1900. — Fortgesetzte Untersuchungen über die Resorption der künstlich gefärbten Fette. *Pflügers* Archiv. **85**. 1. 1901. — Die Resorption der Fette vollzieht sich dadurch, daß sie in wässerige Lösung gebracht werden. Ebenda. **86**. 1. 1901. — Über Kalkseifen als Beweise gegen die in wässeriger Lösung sich vollziehende Resorption der Fette. Ebenda. **89**. 211. 1902.

[2]) *Radijewski:* Experimentelle Beiträge zur Fettresorption. *Virchows* Archiv. **43**. 268. 1868.

[3]) *Connstein:* Zur Lehre von der Fettresorption. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 30. 1899 und Über die Resorption und Assimilation der Fette. Die medizinische Woche. Nr. 15. 1900.

[4]) *I. Munk:* Zur Lehre von der Resorption, Bildung und Ablagerung der Fette im Tierkörper. *Virchows* Archiv. **95**. 407. 1884. — *Arnschink:* Versuche über die Re-

vom Hunde bis zu 90% ausgenutzt wird. Auch der bei 53° schmelzende Walrat wird resorbiert. Allerdings wird die Schnelligkeit und Größe der Resorption vom Schmelzpunkt des Fettes deutlich beeinflußt. Am raschesten und vollständigsten werden die niedrig schmelzenden Fette aufgenommen.

Man hat auch versucht, die Frage nach dem Umfange der Fettspaltung im Darmkanale auf mikrochemischem Wege zu entscheiden, indem man festzustellen suchte, an welcher Stelle der Darmepithelien resp. der Darmwand Fett als solches nachzuweisen ist. Vorausgreifend müssen wir bemerken, daß die Darmwand bei der Assimilation des Fettes eine große Rolle spielt. In ihr werden die gebildeten Fettsäure- und Glyzerinmoleküle wieder zusammengefügt und verhindert, daß größere Mengen von Fettsäuren und Glyzerin in den Körper gelangen. In klarer Weise hat dies vor allem *I. Munk*[1]) gezeigt. Er fütterte Hunde mit reinen Fettsäuren und konnte in der dem Ductus thoracicus entnommenen Lymphe eine Vermehrung der neutralen Fette nachweisen, jedoch nicht der freien Fettsäuren.

Daß die Synthese direkt in der Darmwand erfolgt, geht aus den Untersuchungen von *Perewoznikoff*[2]) hervor. Er verfütterte einem nüchternen Hunde Fettsäuren und Glyzerin und erhielt hierauf im Darmepithel dieselben mikroskopischen Bilder, wie wenn er Fette verabreicht hätte. *Will*[3]) und *C. A. Ewald*[4]) beobachteten sogar im ausgeschnittenen Darm Fettbildung aus Glyzerin und Fettsäuren. Die mikroskopischen Studien über Fettresorption haben zu keinem übereinstimmenden Resultate geführt. Während einige Beobachter während der Resorption der Fette den Basalsaum der Darmepithelien ganz homogen und frei von Fetttröpfchen fanden und diese erst im zweiten Drittel der Zellen nachweisen konnten, beschreiben andere Forscher[5]) auch im Basalsaum Fetttröpfchen. Eine Entscheidung vermögen diese Versuche keineswegs zu erbringen. Es sei noch erwähnt, daß auch eine aktive Aufnahme der Fetttröpfchen beschrieben

---

sorption verschiedener Fette aus dem Darmkanal. Zeitschr. f. Biol. **26**. 434. 1890. — *O. Frank:* Zur Lehre von der Fettresorption. Archiv f. (Anat. u.) Physiologie. 308. 1894. — *F. Müller:* Untersuchungen über den Ikterus. Zeitschr. f. klin. Medizin. **12**. 45. 1887.

[1]) *I. Munk:* Zur Lehre von der Resorption, Bildung und Ablagerung der Fette im Tierkörper. *Virchows* Archiv. **95**. 431. 1884. — *I. Munk* u. *Rosenstein:* Zur Lehre von der Resorption im Darm nach Untersuchungen an einer Lymph-(Chylus-)fistel beim Menschen. Ebenda. **123**. 230 u. 484. 1891.

[2]) *Perewoznikoff:* Zur Synthese des Fettes. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 851. 1874.

[3]) *A. Will:* Vorläufige Mitteilung über Fettresorption. *Pflügers* Archiv. **20**. 255. 1879.

[4]) *C. A. Ewald:* Über Fettbildung durch die überlebende Darmschleimhaut. Archiv f. (Anat. u.) Physiologie. **95**. 407. 1884.

[5]) Vgl. *I. Munk:* Zur Frage der Fettresorption. Zentralbl. f. Physiol. **14**. Nr. 6/7. 121. 152. 409. 1900. — *Heidenhain:* Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut. *Pflügers* Archiv. **43**. Suppl. S. 85. 1888. — *Kischensky:* Zur Frage über die Resorption des Fettes im Darmkanal und über den Transport desselben in andere Organe. Zentralblatt f. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie. H. 1. 1902 und Beiträge zur pathol. Anatomie u. z. allg. Path. **32**. 1902.

worden ist.[1]) Die Epithelzellen sollen Protoplasmafortsätze aussenden und die Fetttröpfchen umfluten und aufnehmen. Auch den Leukozyten ist eine direkte Rolle in der Fettaufnahme zugeschrieben worden. Sie sollen in das Darmlumen einwandern und sich direkt mit Fett beladen. Schließlich muß auch noch die Möglichkeit betont werden, daß verschiedene Wege der Fettresorption möglich sind. Es könnte neben der Fettaufnahme durch die Zellen selbst auch eine interzelluläre Resorption stattfinden.

Wir können vorläufig mit Sicherheit nur soviel aussagen, daß im Darmkanale das Fett in eine feine Emulsion verwandelt wird, und daß unter allen Umständen eine Zerlegung des Fettes in Glyzerin und Fettsäuren stattfindet. Unentschieden bleibt nur, ein wie großer Anteil des Fettes der Verseifung unterliegt. Jedenfalls wird bereits in der Darmwand das gespaltene Fett wieder regeneriert, so daß dem Organismus im wesentlichen nur Neutralfette zugeführt werden.

Bei der Resorption der Fette spielen verschiedene Faktoren eine begünstigende Rolle. Einmal die Pankreasdrüse. Sie liefert einesteils alkalischen Saft, der bei der Seifenbildung und der Emulsionierung eine bedeutende Rolle spielt, und andernteils das fettspaltende Ferment, das die Verseifung besorgt. Mit dem Wegfall des Pankreassaftes, sei es durch Exstirpation der Drüse, sei es durch Unterbindung der Ausführungsgänge des Pankreas, tritt eine deutliche Abnahme der Fettresorption ein. Vollständig aufgehoben ist sie nicht, denn von Milchfett wurden nach *Abelmann*[2]) noch 28—53% aufgenommen. *Sandmeyer* hat beobachtet, daß bei pankreaslosen Hunden durch Zugabe von fein zerhackter Pankreasdrüse die Fettresorption gesteigert werden kann.

Es ist noch fraglich, ob der Ausfall an Lipase, der mit dem Wegfall des Pankreassaftes eintritt, die Ursache der verminderten Fettresorption ist. Wenn es richtig ist, daß eine ausgiebige Emulsionierung genügt, um die Fettaufnahme zu ermöglichen, so läßt sich wohl denken, daß eine solche auch ohne Anwesenheit der Pankreaslipase eintreten kann, denn einmal werden offenbar schon im Magen Fettsäuren frei, und dann können die Fette auch durch Bakterienwirkung zerfallen. Der Bildung einer Emulsion könnte dagegen der Wegfall des alkalischen Pankreassaftes hinderlich sein. Übersättigt man nämlich eine Fettemulsion mit Säure, so sieht man die Emulsion allmählich verschwinden. Es treten größere Öltropfen auf, die sich an der Oberfläche der Flüssigkeit ansammeln. Es wäre wohl möglich, daß die verminderte Fettresorption hauptsächlich auf den Wegfall der Alkalizufuhr durch den Pankreassaft zurückzuführen ist, indem der stark saure Mageninhalt im Duodenum die Bildung einer Emulsion größtenteils

[1]) Vgl. *Zawarykin:* Über die Fettresorption im Dünndarm. *Pflügers* Archiv. **31**. 231. 1883. — *Heidenhain:* l. c. — *L. v. Thanhoffer:* Beiträge zur Fettresorption und histologischen Struktur der Dünndarmzotten. *Pflügers* Archiv. **8**. 391. 1874. — *R. Wiedersheim:* Über die mechanische Aufnahme der Nahrungsmittel in der Darmschleimhaut. Festschrift der 56. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte zu Freiburg. 1883.

[2]) *Abelmann:* Über die Ausnutzung der Nahrungsstoffe nach Pankreasexstirpation. Inaug.-Diss. Dorpat 1890. — Vgl. ferner: *W. Sandmeyer:* Zeitschr. f. Biol. **31**. 12. 1894.

verhindert. Daß, wie *Teichmann*[1]) nachgewiesen hat, bei Kaninchen nach Unterbindung des Ductus pancreaticus die Fettresorption nicht wesentlich gestört ist, spricht nicht gegen diese Annahme. Die Sekrete des Dünndarmes der Herbivoren verfügen über größere Alkalivorräte als die der Carnivoren. Daß das Milchfett trotz dem Fehlen des Pankreassaftes zur Resorption gelangt, erklärt sich vielleicht aus folgendem Umstande. Bringt man Milch durch Lab zur Gerinnung, und löst man das Gerinnsel in Pepsin-Salzsäure, so erhält man eine sehr beständige saure Fettemulsion. Es ist schwer, sich ein klares Bild der wirklichen Verhältnisse der Fettresorption zu machen, solange der Umfang der Fettverdauung im Magen so wenig klargestellt ist. Es ist ja wohl möglich, daß die Magenlipase auch im Duodenum weiter wirkt, wenn der alkalische Pankreassaft fortfällt und auf diese Weise ein Teil des Fettes gespalten wird. Jedenfalls sind wir nicht berechtigt, aus dem Umstande, daß auch beim Wegfallen der Pankreaslipase Fettresorption stattfindet, den Schluß zu ziehen, daß damit der Beweis erbracht ist, daß Neutralfette direkt zur Resorption gelangen.

Eine bedeutungsvolle Rolle spielt bei der Fettresorption vor allem die Galle. Ursprünglich hat man ihr einen direkten Einfluß auf die Darmepithelien zugewiesen. Sie sollte sie zur Resorption anreizen. Die Bedeutung der Galle liegt jedoch, wie besonders *Pflüger*[2]) betont hat, auf ihrem Lösungsvermögen für Fettsäuren und Seifen. Eine Mischung von Galle und Natriumkarbonat vermag große Mengen von Stearin- und Palmitinsäure zu lösen. Die Cholate der Galle bringen auch die wasserunlöslichen Kalk- und Magnesiaseifen in Lösung. Daß die Galle einen großen Einfluß auf die Resorption der Fette hat, geht aus folgender Beobachtung hervor. *Dastre*[3]) unterband beim Hund den Ductus choledochus und stellte eine Fistel zwischen Gallenblase und Dünndarmmitte her. Bei fettreicher Nahrung erwiesen sich erst die unterhalb dieser Fistel befindlichen Chylusgefäße milchig getrübt. Die Galle allein scheint bei der Fettresorption nicht ausschlaggebend zu sein, vielmehr wirkt sie mit dem Pankreassaft zusammen. Es läßt sich dieser Umstand in sehr hübscher Weise beim Kaninchen zeigen. Bei diesem mündet der Ductus choledochus etwa 10 *cm* über dem Pankreasgang in den Dünndarm ein. Zwischen den beiden Einmündungsstellen bleiben die Chylusgefäße auch bei fettreicher Nahrung klar und durchsichtig. Erst unterhalb des Eintrittes des Pankreassaftes erblickt man milchig getrübte, fetthaltige Chylusbahnen.

Verfolgen wir nun das in die Darmwand aufgenommene, respektive jedenfalls zum Teil neu gebildete Fett weiter auf seinem Wege durch den Organis-

---

[1]) *M. Teichmann:* Mikroskopische Beiträge zur Lehre von der Fettresorption. Inaug.-Diss. Breslau 1891.

[2]) *E. Pflüger:* Fortgesetzte Untersuchungen über die in wasserlöslicher Form sich vollziehende Resorption der Fette. *Pflügers* Archiv. 88. 299. 1902. — Über die Bedeutung der Seifen für die Resorption der Fette. Ebenda. 88. 431. 1902. — Über die Verseifung, welche durch Galle vermittelt wird, und die Bestimmung von Seifen neben Fettsäuren in Gallenmischungen. Ebenda. **90.** 1. 1902.

[3]) *A. Dastre:* Recherches sur la bile. Arch. de phys. norm. et path. V. **22.** 315. 1890.

mus. Untersucht man bei einem nüchternen oder hungernden Tiere die Eingeweide, so sieht man vom Darm aus in den Mesenterialblättern die Chylusbahnen in großer Zahl als durchsichtige Gefäße dahinziehen. Ein ganz anderes Bild erhält man, wenn man dem Tiere kurz vor dem Tode eine an Fett reiche Nahrung verabreicht hat. Nun fallen die Chylusgefäße sofort in die Augen. Sie sind milchig getrübt und undurchsichtig geworden. Prüft man ihren Inhalt, dann findet man, daß sie strotzend mit Fett gefüllt sind, und zwar auch dann, wenn kein Fett, sondern nur Fettsäuren verabreicht worden waren. Im letzteren Falle fehlt das zur Fettsynthese nötige Glyzerin, das vom Organismus auf irgend eine Weise beschafft werden muß. Legt man einem Hunde an der Eintrittsstelle des Ductus thoracicus in die Vena anonyma eine Fistel an, so läßt sich der in der Zeiteinheit ausfließende Chylus bestimmen. Bei gemischtem Futter sieht man nun die Menge des Chylus nicht ansteigen. Er nimmt nur eine auffallende Änderung seines Aussehens an, wenn in der Nahrung Fett enthalten war. Während der Chylus sonst durchscheinend ist, wird er weiß und undurchsichtig. Durch diesen Resorptionsweg setzen sich die Fette in Gegensatz zu den übrigen Nahrungsstoffen, die alle direkt in die Blutbahn sich ergießen und der Leber zugeführt werden. Der Chylus selbst enthält das Fett in feinster Emulsion.

I. Munk und *Rosenstein*[1]) beobachteten bei einem Mädchen, das eine Lymphfistel besaß, daß schon innerhalb 12 Stunden nach der Fettaufnahme reichlich 60% des eingeführten Fettes aus der Fistel ausflossen. Nur etwa $^1/_{25}$ der Fettmenge bestand aus Seifen. Es schlägt jedoch offenbar nicht alles Fett diesen indirekten Weg zur Blutbahn ein, wenigstens erfolgt bei reichlicher Fettfütterung auch ein direkter Übergang in die Blutgefäße. Wird der Ductus thoracicus unterbunden, so treten größere Mengen von Fett in das Blut über. *I. Munk* und *Friedenthal*[2]) fanden nach reichlichem Genuß von Sahne den Fettgehalt des Blutes günstigen Falles auf das Sechsfache der Norm ansteigen. Soviel Fett war in das Blut übergetreten, obgleich von dem verabreichten Fett nur 32—48% resorbiert worden waren. Nach Darreichung von Fettsäuren erschien gleichfalls Fett im Blut, und zwar waren etwa $^4/_5$ der resorbierten Fettsäure in Neutralfett umgewandelt worden.

Die Menge des resorbierten Fettes ist, wie schon betont wurde, abhängig von seiner Zusammensetzung. So wird Olivenöl zu 97·7% ausgenutzt, die zwischen 25 und 34° schmelzenden Fettarten (Gänse-, Schweinefett) zu 97·5%. Vom Hammeltalg dagegen, der bei 49—51° schmilzt, werden beim Menschen nur 90—91·5% aufgenommen, von dem bei 53° schmelzenden Walrat gar nur 15%. Über den Umfang der Fettresorption

[1]) *I. Munk* und *Rosenstein:* Zur Lehre von der Resorption im Darm nach Untersuchungen an einer Lymph-(Chylus-)fistel beim Menschen. *Virchows* Arch. **123.** 230 und 484. 1891 und Arch. f. (Anat. und) Physiol. 376 und 581. 1890.

[2]) *I. Munk* und *H. Friedenthal:* Über die Resorption der Nahrungsfette und den wechselnden Fettgehalt des Blutes nach Unterbindung des Ductus thoracicus. Zentralbl. f. Physiol. **15.** 297. 1901.

haben *Pettenkofer* und *Voit*[1]) und *Rubner*[2]) Versuche angestellt. Erstere fanden, daß ein 35 *kg* schwerer Hund im Tage von 350 *g* Fett 98% resorbieren kann. Ebensoviel kann nach *Rubner* unter Umständen auch der menschliche Darm aufnehmen. Im allgemeinen werden jedoch nicht mehr als 100—120 *g* vertragen.

Mit dem Eintreten der Fettresorption zeigt auch das Blut Veränderungen. Fortwährend ergießt sich durch den Ductus thoracicus fetthaltiger Chylus in die Blutbahn. Das Blut, und zwar speziell dessen Plasma zeigt auch bald eine deutliche Zunahme seines Fettgehaltes. Sie läßt sich bei reichlicher Fettaufnahme direkt beobachten, indem das sonst absolut klare Plasma eine milchige Trübung zeigt. Beim Zentrifugieren kann man bisweilen direkte Fetttropfen an der Oberfläche zur Abscheidung bringen. Allmählich verschwindet das Fett aus der Blutbahn wieder bis zu einer gewissen Grenze. Es ist vorläufig noch unklar, wie man sich diesen Prozeß vorzustellen hat. Die Fetttröpfchen selbst wandern nicht durch die Kapillarwand hindurch. Es wäre möglich, daß die Leukozyten hierbei eine Rolle spielen. Eine Zeitlang hielt man den Nachweis für erbracht, daß Blut eine Lipase enthält. Ihr Vorhandensein wäre unklar, denn durch die Synthese im Darme schützt sich der Organismus vor freien Fettsäuren. Weshalb sollte er nun im Blute selbst das Fett wieder abbauen! Man ist auch von dieser Annahme zurückgekommen, dagegen kann man nach den Versuchen von *Connstein* und *Michaelis*[3]) es als sichergestellt erachten, daß das Blut die Fähigkeit besitzt, das Fett in wasserlösliche, dialysierbare, noch nicht näher bekannte Substanzen umzuwandeln. Dieser Prozeß ist an die Anwesenheit von Sauerstoff gebunden und scheint der Mitwirkung der roten Blutkörperchen zu bedürfen. Ein Teil des resorbierten Fettes wird direkt den Gewebszellen zugeführt und verbrannt.

Das nicht verwendbare Fett wird als solches aufgestapelt. Es geht dies aus folgenden Versuchen hervor. *Franz Hofmann*[4]) ließ einen Hund so lange hungern, bis er fettfrei war. Der Eintritt dieses Momentes kann erfahrungsgemäß durch die Kontrolle der Stickstoffausscheidung festgestellt werden. Das hungernde Tier braucht zunächst seine Glykogen- und dann seine Fettvorräte auf und spart auf diese Weise möglichst sein Eiweiß. Sind die Fettmassen aufgebraucht, dann tritt plötzlich ein rapider Eiweißzerfall ein. Die Stickstoffausscheidung

[1]) *Pettenkofer* und *C. Voit:* Über die Zersetzungsvorgänge im Tierkörper bei Fütterung mit Fleisch und Fett. Zeitschr. f. Biol. **9**. 1. 1873.

[2]) *Rubner:* Über die Ausnutzung einiger Nahrungsmittel im Darmkanal des Menschen. Zeitschr. f. Biol. **15**. 115. 1879.

[3]) *Connstein* und *Michaelis:* Über die Veränderung der Chylusfette im Blute. Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. zu Berlin. 771. 1896. — *Pflügers* Archiv. **65**. 473. 1897. — Weitere Mitteilungen über die lipolytische Funktion des Blutes. Ebenda. **69**. 76. 1897. — Vgl. die weitere Literatur bei *Wilhelm Connstein:* Über fermentative Fettspaltung. Ergebnisse d. Physiologie. Jg. **3**. I. 194. Bergmann. Wiesbaden 1904.

[4]) *Franz Hofmann:* Der Übergang von Nahrungsfett in die Zellen des Tierkörpers. Zeitschr. f. Biol. **8**. 153. 1872.

steigt unvermittelt an. In 4—6 Wochen tritt diese Erscheinung ein. Nun fütterte *Hofmann* ein Versuchstier mit viel Speck und wenig Fleisch. Das zugeführte Fett und Eiweiß waren genau bestimmt worden. Es ergab sich, daß der Hund in 5 Tagen 1854 *g* Fett und 254 *g* Eiweiß resorbiert und 1353 *g* Fett angesetzt hatte. Somit war der Beweis erbracht, daß Nahrungsfett zum Aufbau des Körperfettes Verwendung findet. *Pettenkofer* und *Voit*[1]) kamen auf einem anderen Wege zu demselben Schlusse. Sie bestimmten beim Hunde bei reichlicher Fettfütterung und geringer Fleischzugabe sämtliche Ausgaben. Sie fanden, daß aller Stickstoff in den Ausscheidungen wieder erschien, nicht aber aller Kohlenstoff. *I. Munk*[2]) konnte ebenfalls Fettansatz bei hungernden Hunden erzielen, und zwar durch Fettfütterung und auch durch Verabreichung von Fettsäuren.

Der Beweis, daß das Nahrungsfett und das abgelagerte Fett in direkten Beziehungen zueinander stehen, ist noch auf eine andere Weise erbracht worden.[2]) *I. Munk* fütterte einen 16 *kg* schweren Hund nach 19tägigem Hungern mit aus Hammeltalg gewonnenen Fettsäuren, und zwar 14 Tage lang. Das Körpergewicht des Versuchstieres, das während der vorhergehenden Hungerperiode um 32% gesunken war, stieg wieder um 17%. Bei der Sektion des Hundes fand sich ein sehr reichlicher Fettansatz. Durch Auslassen dieses Fettes konnten zirka 1100 *g* eines bei Zimmertemperatur festen und erst bei 40° schmelzenden Fettes isoliert werden. Nun schmilzt bekanntlich Hammeltalg bei dieser Temperatur, während das normale Hundefett einen viel niedrigeren Schmelzpunkt (zirka 20°) hat. *I. Munk* verwendete zu einem zweiten Versuche Rüböl. Es konnte im Fettpolster des Versuchstieres ein bei 23° schmelzendes Fett erhalten werden. Bei 14° schied sich ein körnig kristallinischer Satz ab. Das gewonnene Fett enthielt 82·4% Ölsäure und 12·3% feste Fettsäure. Normales Hundefett enthält nur 65·8% Ölsäure und 28·8% feste Säure. Rüböl enthält Erucasäure ($C_{22} H_{42} O_2$). Sie ließ sich aus dem Hundefett isolieren.

Der Umstand, daß ein Nahrungsstoff und sogar ein pflanzlicher ganz direkt die Zusammensetzung eines tierischen Gewebes bestimmt, ist auffallend. Wir werden später sehen, daß ganz offenbar die Aufspaltung der organischen Nahrungsstoffe in die sie aufbauenden Komponenten nicht nur den Zweck hat, deren Resorption zu ermöglichen, sondern gewiß vor allem, dem Organismus die Fähigkeit, seine Körpersubstanz nach seiner Wahl aufzubauen, zu bewahren.[3]) In der Tat nimmt das Fettgewebe mit

---

[1]) *Pettenkofer* und *Voit:* l. c. Zeitschr. f. Biol. **9**. 1. 1873.

[2]) *I. Munk:* Über die Bildung von Fett und Fettsäuren im Tierkörper. Archiv f. (Anat. u.) Physiologie. 273. 1883. — Zur Lehre von der Resorption, Bildung und Ablagerung der Fette im Tierkörper. *Virchows* Arch. **95**. 407. 1884. — *I. Munk:* l. c. — Vgl. auch *Georg Rosenfeld:* Die Herkunft des Fettes. Verhandl. des 17. Kongresses f. innere Medizin. 503. 1899.

[3]) Vgl. *Emil Abderhalden:* Die Bedeutung der Verdauung der Eiweißkörper für deren Assimilation. Zentralbl. f. Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten. **5**. Nr. 24. 647. 1904.

dem Glykogen zusammen gegenüber den übrigen Stoffen der Gewebe offenbar eine Sonderstellung ein. Sie sind beide Reservestoffe, die sich der Organismus aufspeichert, um sie anzugreifen, wenn er ihrer bedarf. Wir möchten das Fett der großen Depots und das Glykogen doch nicht auf dieselbe Stufe stellen. Das Glykogen steht dem allgemeinen Stoffwechel viel näher als das Fett des eigentlichen Fettgewebes. Es wird fortlaufend dem Stoffwechsel entzogen und auch fortwährend ihm wieder zurückgegeben. Ganz ähnlich wie das Glykogen verhalten sich die Fettvorräte, welche in der Leber und vielleicht auch in anderen Organen deponiert sind. Auch sie machen einen raschen Wechsel durch. Das eigentliche Fettgewebe ist unter gewöhnlichen Verhältnissen ein richtiges Gewebe für sich. Es erfüllt außer seiner Funktion als Reservestoff manche andere, so z. B. rein mechanische (Augenhöhlenfett etc.), ferner ist seine Rolle als schlechter Wärmeleiter hervorzuheben. Das Fett lagert aber wiederum nicht als tote Masse von jedem Stoffwechsel ausgeschlossen in diesen Geweben. Im Gegenteil, es wird, nachdem es die Blutbahn in einer noch unbekannten, dialysierbaren Form verlassen hat, von besonderen Zellen aufgenommen und wieder in Fett zurückverwandelt. Die Fettzellen selbst besitzen eine recht widerstandsfähige Membran. Sie widersteht der Einwirkung von Alkohol und Äther und wird von Essigsäure und verdünnten Mineralsäuren nicht gelöst. Die Fettzellen enthalten ferner einen gelben Farbstoff. Wie jeder Zelle kommt auch ihnen Protoplasma zu, für das allerdings bei reichlicher Fettaufnahme ein nur beschränkter Raum übrig bleibt. Ihrer ganzen großen Bedeutung entsprechend ist das Fettgewebe auf das innigste mit einem Blutgefäßnetz versehen, um in Zeiten der Not das kostbare Material rasch zur Hand zu haben. Wie die Verflüssigung dieser Reservestoffe stattfindet, wissen wir nicht. Es ist noch dunkel, in welcher Form das Fett die Zelle verläßt, und in welcher sie in die Blutbahn eintritt. Jedenfalls unterliegen auch die mächtigen Fettlager bestimmten Nerveneinflüssen, durch die sie, d. h. die Fettzellen, fortwährend in stetem Kontakt mit dem allgemeinen Stoffwechsel bleiben. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß die zu Fettzellen auserkorenen Bindegewebszellen, d. h. deren Protoplasma eine ähnliche Funktion im Fettstoffwechsel spielen, wie die Leberzellen im Kohlehydratstoffwechsel. Wie diese aus Traubenzucker Glykogen aufbauen und so den Überschuß an Kohlehydraten vor der Verbrennung bewahren und im Bedarfsfall den Abbau wieder besorgen (sei es direkt, sei es indirekt), so entzieht auch die Fettzelle den Überfluß des kostbaren Nährmateriales Fett dem Blutstrome und fixiert es vorübergehend und oft auf lange Zeit hinaus, um es im gegebenen Moment zur Oxydation wieder frei zu geben. Im Fett hat der tierische Organismus ein äußerst wirkungsvolles Reservematerial. Es besitzt den doppelten Verbrennungswert der Kohlehydrate und des Eiweiß. 1 *g* Eiweiß liefert 4·1 Kalorien, 1 *g* Kohlehydrat ebenfalls 4·1, 1 *g* Fett dagegen 9·3 Kalorien. Im Hunger werden die Fettdepots außerordentlich rasch angegriffen. Im allgemeinen hält der normale Organismus seine Fettdepots recht konstant. Es tritt allmählich zwischen der Nah-

rungsaufnahme, dem Verbrauch und dem Ansatz — natürlich auf lange Zeitperioden hinaus betrachtet — ein gewisses Gleichgewicht ein. Es gilt dies natürlich nur für den ausgewachsenen Organismus. Beim Menschen findet man vielfach eine Störung dieses Verhältnisses. Es wird immer mehr Fett angesetzt, die Fettpolster wachsen weit über physiologische Verhältnisse hinaus und allmählich entsteht ein Zustand, der allgemein unter den Namen Fettsucht, Adipositas, Obesitas bekannt ist. Eine scharfe Grenze gegen den physiologischen Fettansatz läßt sich nicht ziehen. Erst die Folgeerscheinungen: Atem-, Herzbeschwerden usw. reihen den Zustand unter die pathologischen ein. Die Ursache der Fettsucht ist unbekannt. Offenbar können verschiedene Umstände zu demselben Endeffekt führen. Zweifellos gibt es eine „physiologische" Obesitas, die erzwungen wird durch reichliche Nahrungsaufnahme, bei möglichst geringem Verbrauch (Einschränkung der Muskelarbeit) und eine „pathologische" Fettsucht, die entgegen allen Vorsichtsmaßregeln eintritt. Letztere Form gehört in das Gebiet der allgemeinen Stoffwechselstörungen und ist in letzter Linie auf einen abnormen Stoffwechsel der Zellen zurückzuführen. Man spricht in diesen Fällen direkt von einer Disposition. Es ist klar, daß, solange man den physiologischen Fettstoffwechsel nicht klarer überblicken kann, als es jetzt der Fall ist, eine exaktere Ergründung des Wesens der Obesitas vorläufig unmöglich ist. Die Kontrolle des Stoffwechsels des ausgebildeten Fettsüchtigen vermag uns auch keinen sicheren Einblick in die Entstehungsursachen der Fettsucht zu geben. Wir stehen einem fertigen Zustand gegenüber, der sekundär zu manchen Symptomen führt. Vor allem ist in dieser Richtung die enorme Vergrößerung der mit Blut zu versorgenden Gewebe zu berücksichtigen und die erhöhten, an das Herz gestellten Aufgaben. Von der Art, wie es diesen entsprechen kann, hängt der Gesamtzustand des Fettsüchtigen wesentlich ab.

Mit der Rolle als Nahrungsstoff, sei es direkt, sei es indirekt in Form der Depots, sind die Funktionen der Fette im tierischen Organismus sicher nicht erschöpft. Beim wachsenden Individuum nimmt das Fett lebhaften Anteil am Aufbau der Gewebe und Zellen, aber auch beim Erwachsenen spielt das in den Zellen und anderen als den eigentlichen Fettgeweben verbreitete Fett und die ihm nahe verwandten Substanzen eine Rolle, deren Bedeutung vorläufig gar nicht abzusehen ist. Wir kennen viele Stoffe, welche in wasserlöslicher Form zur Resorption kommen, und in dieser die Zellen durchdringen. Es sind uns andrerseits viele Körper bekannt, die in Wasser gänzlich unlöslich sind und doch mit Leichtigkeit aufgenommen werden. Hier wirken vielleicht die Fette als Lösungsmittel. Auch dürfte der Umstand, daß gewisse Stoffe wohl löslich in Wasser, aber leichter in Fetten sind, eine Rolle in der zellularen Aufnahmefähigkeit spielen und der Zelle je nach ihrem Aufbau und ihrem Zustand eine Auswahl ermöglichen. Dieser Gedanke ist bekanntlich von *H. Meyer*[1]) und

[1]) *H. Meyer:* Zur Theorie der Alkoholnarkose. Welche Eigenschaft der Anästhetika bedingt ihre narkotische Wirkung? Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **42**. 109. 1899.

Overton[1]) zur Erklärung der Wirkung bestimmter Narkotika entwickelt worden. Es ist wohl möglich, sogar recht wahrscheinlich, daß normalerweise solche Beziehungen im Zellstoffwechsel von Bedeutung sind.

In nächster Beziehung zu den Fetten und der eben erwähnten Funktion steht die Gruppe der Lecithine. Auch sie sind Esterverbindungen von Glyzerin mit Fettsäuren. Im dreiwertigen Alkohol Glyzerin sind jedoch nur zwei Hydroxyle durch Fettsäurereste ersetzt, während das dritte mit Phosphorsäure, die außerdem noch mit einer Base, dem Cholin, gekuppelt ist, verbunden ist. Folgende Formel gibt einen Überblick über die Konstitution des Lecithins, und zwar des Distearyllecithins.[2])

Glyzerinrest:
$CH_2 - O - C_{18}H_{35}O$ } Fettsäurerest
$|$
$CH - O - C_{18}H_{35}O$ } Fettsäurerest
$|$
$CH_2 - O$ \
$HO - PO$ } Phosphorsäurerest
Cholinrest: $N \langle C_2H_4 - O$ / ; $(CH_3)_3$; OH

Durch Verseifen mit Alkalien oder Barytwasser erhält man Fettsäuren, Glyzerinphosphorsäure und Cholin. Verdünnte Säuren greifen Lecithin nur allmählich an. Der Fettsäurekomponent wechselt. Man kennt Lecithine mit Stearin-, Palmitin- und Ölsäure. Es können auch zwei verschiedene Fettsäuren am Aufbau des Lecithins beteiligt sein. Es ist bis jetzt nicht gelungen, Lecithin synthetisch vollständig aufzubauen. Da es optisch aktiv ist, so muß es ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten. Wir können daraus, wie *R. Willstädter* und *Karl Lüdecke*[3]) mit Recht hervorheben, gewisse Rückschlüsse auf die Art der Gruppierung der an Glyzerin gebundenen Radikale ziehen. Möglich sind die folgenden Formeln:

I		II
CH_2 O — phosphorsaures Cholin		CH_2 O — Fettsäure A
*CH O — Fettsäure	und	*CH O — phosphorsaures Cholin
CH_2 O — Fettsäure		CH_2 O — Fettsäure B

[1]) *Overton:* Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie. Jena 1901. Vgl. auch die Zusammenfassung in *H. J. Hamburger:* Osmotischer Druck und Ionenlehre in der Medizin. J. F. Bergmann. Wiesbaden 1904. Bd. III. S. 242 ff.

[2]) Vgl. *Diakonow:* Über die chemische Konstitution des Lecithins. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 438. 1868. — *Franz Hundeshagen:* Zur Synthese des Lecithins. Journal f. prakt. Medizin. **28**. 219. 1883. — *E. Gilson:* Beiträge zur Kenntnis des Lecithins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **12**. 585. 1888. — *Adolf Strecker:* Über das Lecithin. *Liebigs* Annalen. **148**. 77. 1868.

[3]) *Richard Willstädter* und *Karl Lüdecke:* Zur Kenntnis des Lecithins. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **37**. 3753. 1904.

Formel II enthält nur dann ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, wenn die beiden Fettsäurereste verschieden sind. Die genannten Forscher entscheiden sich für Formel I, weil es ihnen gelungen ist, durch Hydrolyse eine optisch aktive Glyzerinphosphorsäure zu erhalten. Es ist dies nur bei der Gruppierung $CH_2 . OH - \overset{*}{C}H . OH - CH_2 . O . PO_3H_2$ möglich.

Von besonderem Interesse ist die Base Cholin. Sie ist eine Ammoniumbase und hat folgende Konstitution:

$$N \begin{cases} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \\ CH_2 - CH_2OH \\ OH \end{cases}$$

Sie ist also als ein Trimethyloxyäthylammoniumhydroxyd aufzufassen. *Wurtz*[1]) hat diese Annahme durch die Synthese bewiesen. Er vereinigte Äthylenoxyd C_2H_4O und Trimethylamin $N \begin{cases} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \end{cases}$ und Wasser. Das Cholin läßt sich auch von Glykol ableiten, wie die folgende Formel zum Ausdruck bringt:

$$\begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ CH_2 - N.(CH_3)_3. \\ \quad\quad\;\; | \\ \quad\quad\;\; OH \end{array}$$

In wässeriger Lösung zerfällt Cholin in Glykol und Trimethylamin. Es ist auch in freiem Zustand im Pflanzenreich aufgefunden worden. Es steht in naher Beziehung zu einer anderen Base, die gleichfalls in Pflanzen, speziell in der Zuckerrübe nachgewiesen worden ist, nämlich zu dem Betaïn, auch Oxyneurin genannt, das eine Trimethylaminoessigsäure ist:

$$\begin{array}{l} COO \\ | \\ CH_2 \end{array} \!\!> N(CH_3)_3.$$

Es ist aus Cholin durch Oxydation gewonnen worden. In verschiedenen Pflanzen sind Basen entdeckt worden, welche zum Teil besondere Namen erhielten, so das Amanitin aus dem Fliegenpilz, das Fagin aus Buchensamen etc. Sie sind alle mit dem Cholin identisch. Im Fliegenpilz (Amanita muscaria) findet sich außer Cholin eine zweite Base, das Muskarin[2]),

[1]) *A. Wurtz:* Über die Synthese des Neurins. *Liebigs* Annalen. Suppl. **6**. 116. 1868 und Über die Identität des künstlichen und des natürlichen Neurins. *Liebigs* Annalen. Suppl. **6**. 197. 1868. — Vgl. auch *Martin Krüger* und *Peter Bergell:* Zur Synthese des Cholins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **36**. 2901. 1903.

[2]) *O. Schmiedeberg* und *E. Harnack:* Über die Synthese des Muskarins und über muskarinartig wirkende Ammoniumbasen. Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **6**. 101. 1877.

das offenbar ein Oxydationsprodukt des Cholins darstellt und aus diesem auch durch Oxydation erhalten werden kann. Es wird gewöhnlich als ein Aldehyd betrachtet, seine Konstitution ist jedoch noch nicht völlig aufgeklärt.

$$\begin{array}{l} CHO \\ | \\ CH_2 . N . (CH_3)_3 \\ \quad\;\; | \\ \quad\;\; OH \end{array}$$

In naher Beziehung zu diesen Basen steht auch die von *Liebreich*[1]) aus dem Gehirn erhaltene Base, das sog. Neurin, das einem Trimethylvinylammoniumhydroxyd entspricht:

$$N \begin{cases} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \\ CH = CH_2 \\ OH \end{cases}$$

Der zweite Komponent des Lecithins, die Glyzerinphosphorsäure, entsteht sehr leicht beim Zusammenbringen von Glyzerin und Phosphorsäure.

Die Lecithine sind in der Natur sowohl im Pflanzen- als im Tierreiche außerordentlich verbreitet. Man kann wohl sagen, daß Lecithin keiner Zelle fehlt. Besonders reichlich ist es von tierischen Geweben im Gehirn, in den Nerven, Fischeiern, Eidottern, im Sperma verbreitet. Es findet sich ferner in den Muskeln und im Blut und hier sowohl im Plasma als in den Blutkörperchen[2]), ferner in der Lymphe, den Leukozyten, kurz und gut in jeder Zelle und jedem Organ. Auch in der Pflanzenwelt ist das Lecithin in größter Verbreitung namentlich in den Samen vorhanden. Während deren Keimung wächst ihr Lecithingehalt.[3])

Bei der Verdauung verhält sich das Lecithin ähnlich wie die Fette, denen es überhaupt nach seinem ganzen Verhalten gleicht. Es bildet mit Wasser eine Emulsion. Zum Teil verhält es sich wie ein Kolloid. Unter dem Einfluß von Lipase wird Lecithin in Glyzerinphosphorsäure, freie Fettsäuren und Cholin zerlegt. Ob die Spaltung des Lecithins im Darmkanal stets eine vollständige ist, oder ob unverändertes Lecithin zur Resorption gelangt, ist noch unbekannt. Es ist wohl eher anzunehmen, daß die Bausteine dem Organismus einzeln zur weiteren Verarbeitung geboten werden.

Die allgemeine Verbreitung des Lecithins läßt uns mit Recht vermuten, daß ihm eine große Bedeutung im Haushalte der Organismen zu-

---

[1]) *Liebreich:* Über die chemische Beschaffenheit der Gehirnsubstanz. *Liebigs* Annalen. **134**. 29. 1865.

[2]) Vgl. *Emil Abderhalden:* Zur vergleichenden quantitativen Analyse des Blutes. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **25**. 65. 1898.

[3]) Vgl. u. a. *E. Schulze* und *A. Lickiernik:* Über das Lecithin in Pflanzensamen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **15**. 405. 1891.

kommt. Wir wissen jedoch noch wenig über seine Rolle. Wir können uns nach seiner Zusammensetzung wohl denken, daß es Beziehungen zwischen verschiedenartigen Gruppen von Verbindungen vermittelt. Mit Leichtigkeit erkennen wir solche zu den Fetten, aus denen es vielleicht entsteht, indem es ihnen die Komponenten Fettsäure und Glyzerin entnimmt. Andrerseits stellt das Lecithin offenbar eine Brücke zu den so wichtigen Nukleïnen dar. Es ist wohl möglich, daß das Lecithin im internen Stoffwechsel der Zelle eine ausschlaggebende Rolle spielt. Es stellt auch gewissermaßen das Fett der Zelle dar. Es verknüpft ferner die anorganischen Nahrungsstoffe mit den organischen. Vielleicht wird auf dem Wege über das Lecithin dem Nukleïn seine Phosphorsäure zugeführt.

Wir wissen vorläufig noch nichts über die Art des Vorkommens des Lecithins in den Organen. Es kann frei vorhanden sein, es kann aber offenbar auch mannigfache Verbindungen eingehen. Es sind schon mehrere Lecithide beschrieben, da jedoch das Lecithin nach seinen ganzen Eigenschaften leicht andere Stoffe, wie z. B. Eiweiß einschließen kann, so sind alle derartigen Angaben vorläufig mit Skepsis aufzunehmen.

Vielleicht sind die folgenden Versuche[1]) geeignet, uns wenigstens in einer Hinsicht die Funktionen des Lecithins, wenn vielleicht auch nur indirekt, zu erklären. Werden rote Blutkörperchen durch Zentrifugieren und Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung sorgfältig von jeder Spur Serum befreit, so werden sie, wenn sie in isotonischer Kochsalzlösung suspendiert werden, nicht gelöst, wenn Gift von der Brillenschlange (Kobragift) zugefügt wird. Man nennt dieses Auflösen der Blutkörperchen Hämolyse und die diesen Vorgang bewirkenden Gifte hämolytische. Wird das Serum von den Blutkörperchen nicht entfernt, dann tritt bei Zusatz von Kobragift sofort Lösung ein, d. h. das Hämoglobin diffundiert aus den Blutkörperchen in die Außenflüssigkeit. Eleganter zeigt man den Einfluß des Serums, indem man die sorgfältig gewaschenen Blutkörperchen zunächst in Kochsalzlösung suspendiert und nun einen Tropfen Serum zusetzt, nachdem man sich vorher überzeugt hat, daß Kobragift allein keine Hämolyse erzeugt. *S. Flexner* und *H. Noguchi*, die diese Beobachtung, die auch für andere Gifte (Tetanustoxin, Solanin, Saponin etc.) gilt, zuerst gemacht haben, schlossen mit Recht, daß im Serum offenbar eine Verbindung vorhanden ist, die dem Kobragift erst den Angriff auf das Blutkörperchen resp. das Hämoglobin ermöglicht. *P. Kyes* ist es dann gelungen, nachzuweisen, daß man statt Serum Lecithin verwenden kann. Minimale Spuren

---

[1]) Vgl. *S. Flexner* und *H. Noguchi:* Snake Venom in relation to Haemolysis, Bacteriolysis and Toxicity. Journal of experim. Medicine. **6**. Nr. 3. 1902. — *Preston Kyes:* Über die Wirkungsweise des Kobragiftes. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 38/39. 1902. — *Preston Kyes:* Lecithin und Schlangengift. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **41**. 273. 1904. *P. Kyes* und *Hans Sachs:* Zur Kenntnis der Kobragift aktivierenden Substanzen. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 2–4. 1903. — *Emil Abderhalden* und *Le Count:* Die Beziehungen zwischen Cholesterin, Lecithin, Kobragift, Tetanustoxin, Saponin und Solanin. Zeitschr. f. experim. Path. u. Therapie. **2**. 199. 1905.

davon genügen, um sofort Hämolyse zu bewirken. Lecithin allein wirkt in den angewandten kleinen Dosen nicht hämolytisch, wohl aber Lecithin- und Kobragift zusammen. Es ist hier nicht der Ort, auf diese interessante biologische Erscheinung und ihre Erklärung einzugehen. Wir müssen uns damit begnügen, festgestellt zu haben, daß das Lecithin imstande ist, Gifte zu aktivieren. Von diesem Standpunkte aus ergeben sich manche interessante Fragen. Es ist wohl möglich, daß das Lezithin auch in den tierischen Zellen ein Aktivator ist, und zwar vielleicht der interzellulären Fermente. Wir werden später sehen, daß wir durch neuere Arbeiten mehr und mehr zu der Vorstellung hingetrieben werden, daß die Fermente im allgemeinen nicht in aktiver Form von der Zelle abgegeben werden, sondern daß zu der Entfaltung ihrer Wirkung der Einfluß einer zweiten Substanz nötig ist. Wir können uns mit Hilfe solcher Vorstellungen wohl ein Bild von der Regulation der Fermentwirkung in den Zellen machen.

Dem Lecithin wird auch eine große Rolle am Aufbau der Zellwandungen zugeschrieben und damit bei der Resorption der Zellen. Es gelten hier dieselben Bemerkungen, die wir über den noch wenig erforschten Fettgehalt der Zellen gemacht haben. Die Lecithine sind Lösungsmittel der Zelle.

Im Zusammenhang mit dem Lecithin sei noch einer Verbindung gedacht, die zwar mit diesem nach ihrem chemischen Bau gar nichts zu tun hat, die jedoch ebenso wie das Lecithin allen Zellen unentbehrlich zu sein scheint.

Es ist dies das Cholesterin. Es findet sich in verschiedenen Modifikationen in der Pflanzenwelt in großer Verbreitung. Die pflanzlichen Cholesterine werden als Phytocholesterine bezeichnet. Im tierischen Organismus findet es sich in allen Zellen, im Blut, in der Lymphe etc. In besonders großen Mengen ist es im Gehirn und im Nervengewebe vorhanden. In der Galle gibt es oft Anlaß zu Steinbildungen, doch ist diese meist sekundär und die Folge einer Erkrankung der Gallenwege (Katarrh etc.). Es bildet weiße, perlmutterglänzende, sich fettig anfühlende Kristalle. Es ist in Wasser absolut unlöslich. Bald findet sich das Cholesterin in freiem Zustande vor, z. B. in den Blutkörperchen[1]), bald ist es in esterartiger Bindung. So ist es im Blutserum an Fettsäure[2]) gebunden. Ein dem Cholesterin offenbar isomeres ist das von *Schulze* im Wollfett gefundene Isocholesterin.[3])

Über die Entstehung des Cholesterins sind wir ganz im Unklaren. Wir kennen vorläufig auch seine Konstitution nicht. Wir wußten bis vor kurzem nur, daß ihm die Formel $C_{27} H_{44} O$ oder $C_{27} H_{46} O$

---

[1]) *Emil Abderhalden:* Zur vergleichenden quantitativen Butanalyse. l. c.

[2]) *K. Hürthle:* Über die Fettsäure-Cholesterin-Ester des Blutserums. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 21. 331. 1895/96. — *Eberhard Hepner:* Über den Cholesteringehalt der Blutkörperchen. *Pflügers* Archiv. 73. 1898.

[3]) *Ernst Schulze:* Über die Zusammensetzung des Wollfettes. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. 5. 1075. 1872 und 6. 251. 1873.

zukommt, ferner, daß es eine doppelte Bindung enthält, und daß es ein Alkoholhydroxyl besitzt. Durch neuere Arbeiten [1]) ist es gelungen, die Zugehörigkeit des Cholesterins zu einer Gruppe von chemischen Verbindungen zu erweisen, die im Tierreich bis jetzt überhaupt noch nie aufgefunden worden ist, die aber in der Pflanzenwelt eine enorme Verbreitung hat. Das Cholesterin ist offenbar ein Terpen. Damit ist zugleich festgestellt, daß der tierische Organismus hydroaromatische Verbindungen besitzt.

Vorläufig steht das Cholesterin als ganz eigenartige Körperklasse im Tierreich vereinzelt da. Im Pflanzenreich können wir uns seine Bildung aus den verschiedenartigsten Terpenen wohl vorstellen. Im tierischen Organismus dürfte Cholesterin nach seinem ganzen Aufbau zu schließen wohl kaum entstehen. Das tierische Cholesterin ist wohl Pflanzencholesterin, das vom tierischen Organismus in irgend welcher Art zu seinen Zwecken umgewandelt wird. Wir wissen über den Abbau des Cholesterins im Tierkörper gar nichts. In menschlichen Fäzes haben *Bondzyński* und *Humnicki* [2]) einen cholesterinartigen Körper isoliert, der keine Doppelbindung mehr besitzt und 2 Atome Wasserstoff mehr aufweist als das Cholesterin. Von dieser Verbindung soll pro Tag 1 *g* ausgeschieden werden. Sie ist Dihydrocholesterin oder Koprosterin genannt worden. Die Reduktion geht offenbar unter dem Einfluß von Fäulnisbakterien vor sich.

Über die Bedeutung des Cholesterins im tierischen Organismus wissen wir sozusagen nichts. Sein allgemeines Vorkommen läßt uns ahnen, daß es eine wichtige Rolle im Haushalte der Zelle spielt. Seiner ganzen Herkunft nach dürfen wir es nicht, wie es geschehen ist, als Abfallprodukt betrachten. Wir kennen nur eine Eigenschaft des Cholesterins genauer. Sie steht im Zusammenhang mit den beim Lecithin angeführten Hämolysinwirkungen des Kobragiftes. Wir haben gesehen, daß Lecithin das Kobragift aktiviert. Umgekehrt hemmt nun Cholesterin die Wirkung des Lecithins. Wird zu einer serumfreien Blutkörperchenaufschwemmung Kobragift hinzugesetzt, so erfolgt, wie schon betont, keine Hämolyse, wohl aber, wenn eine Spur Lecithin zugefügt wird. Setzt man nun Cholesterin in methylalkoholischer Suspension in kleinster Menge zu, so versagt die gleiche Lecithinmenge, die vorher genügte, um das Kobragift zu aktivieren. Nun bleiben die Blutkörperchen ungelöst. Lecithin und Cholesterin finden

---

[1]) *A. Windaus:* Über Cholesterin. Habilit.-Schrift. Freiburg i. B. 1903. — Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **36**. 3752. 1903. — Ebenda. **37**. 2027. 1904. — *A. Windaus* und *G. Stein:* Ebenda. **37**. 3699. 1904. — *A. Windaus:* Ebenda. **37**. 4753. 1904. — Ferner *Otto Diels* und *Emil Abderhalden:* Über den Abbau des Cholesterins. Ebenda. **36**. 3177. 1903. — Zur Kenntnis des Cholesterins. Ebenda. 37. 3092. 1904. — Vgl. vor allem die Zusammenfassung von *Gustav Stein:* Über Cholesterin. Inaug.-Diss. Freiburg i. B. 1905.

[2]) *St. Bondzyński* und *V. Humnicki:* Über das Schicksal des Cholesterins im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **22**. 396. 1896/97 und *St. Bondzyński:* Über das Cholesterin der menschlichen Fäzes. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **29**. 476. 1896. — *Müller:* Über die Reduktion des Cholesterins zu Koprosterin im menschlichen Darmkanal. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **29**. 129. 1900.

sich in allen Zellen, vor allem auch in den Blutkörperchen. Es ist wohl möglich, daß sie auch in ihnen ihren Anatagonismus entfalten. Man kennt Blutarten, deren Blutkörperchen durch Kobragift allein gelöst werden, andere Blutkörperchen brauchen hierzu Lecithin. Es ist leicht möglich und sogar wahrscheinlich, daß entweder das Lezithin in diesen sich verschieden verhaltenden Blutkörperchen in verschiedener Bindung sich findet, oder aber, daß das Cholesterin in beiden in verschiedener Form und vielleicht in verschiedener Menge vorhanden ist. Durch Bindung von Cholesterin könnte Lecithin seine Wirkung frei entfalten und umgekehrt kann Lecithin durch anderweitige Bindungen an seiner Wirkung verhindert werden, und so könnte durch die verschiedenartigsten Prozesse in der Zelle bald Lecithin zur Wirkung kommen, bald in dieser gehemmt werden.

Im Pflanzenreiche sind die Terpene, wie schon betont, und ganz speziell die zyklischen Terpene ganz außerordentlich verbreitet. Sie bilden den Hauptbestandteil der pflanzlichen Sekrete. Man kennt eine große Zahl von Vertretern dieser Klasse. Am meisten verbreitet sind Limonen und Pinen. Vorläufig läßt sich über ihre Rolle und ihre Entstehung nichts aussagen.[1])

---

[1]) Vgl. die Zusammenstellung in *Friedrich Czapek:* Biochemie der Pflanzen. Gustav Fischer, Jena 1905. Bd. II. S. 658 ff.

Vorlesung VII.

Eiweißstoffe.

Elementare Zusammensetzung. Frage nach ihrer Einheitlichkeit. Einteilung.

Die Eiweißstoffe nehmen unter unseren organischen Nahrungsstoffen eine Sonderstellung ein. Sie sind unentbehrlich und können weder durch Kohlehydrate noch durch Fette ersetzt werden. Sie nehmen auch am Zellaufbau einen ganz hervorragenden Anteil und stehen für den tierischen Organismus ebenso sehr an Bedeutung im Vordergrund wie die Kohlehydrate bei den Pflanzen. Wir werden später sehen, daß der tierische Organismus seinen Eiweißbedarf vollständig aus dem Pflanzenreich bezieht. Bei den Herbivoren ist der Bezug ein direkter, bei den Karnivoren ein indirekter.

Die Eiweißstoffe, Proteïne, bilden eine gut charakterisierte Gruppe von Verbindungen. Sie unterscheiden sich von den Kohlehydraten und Fetten in erster Linie durch ihre elementare Zusammensetzung. Sie enthalten nicht nur die Elemente C, H und O, sondern außerdem in allen Fällen Stickstoff und, soweit unsere Kenntnisse reichen, auch Schwefel. Diese fünf Elemente finden sich in den verschiedenen Eiweißkörpern in sehr ähnlichen Gewichtsverhältnissen. Der Kohlenstoff schwankt von 50—55%, der Wasserstoff von 6·5—7·3%, der Stickstoff von 15—17·6%, der Sauerstoff von 19—24% und der Schwefel von 0·3—2·4%. Diese Zahlen sagen natürlich wenig aus und geben uns kein Bild von dem Aufbau des Eiweiß an einzelnen Bausteinen. Es muß dies besonders betont werden, weil auf Grund von Elementaranalysen weittragende Schlüsse auf die Zusammensetzung, Identität usw. einzelner Eiweißkörper gezogen worden sind.

Bevor wir auf Erörterungen über den Aufbau der Eiweißkörper eintreten, interessiert uns in erster Linie die Frage, ob wir berechtigt sind, das Eiweiß als solches als eine wohl definierte, einheitliche chemische Verbindung anzusehen. Wir werden später sehen, daß wir auf Grund der Darstellung und zum Teil auch nach dem Vorkommen eine große Zahl verschiedenartiger Proteïne unterscheiden. Sie haben alle die Eigenschaft ge-

mein, daß sie weder durch tierische noch durch vegetabilische Membranen diffundieren. Sie gehören zu der Klasse von Körpern, die wir nach dem Vorgange von *Graham*[1]) als Kolloide bezeichnen. Ist das Kolloid flüssig, so bezeichnen wir es allgemein als Sol, ist es dagegen fest, so spricht man von Gel. Flüssiger und fester Leim repräsentieren diese beiden Zustände. Ist das Kolloid im Wasser verteilt resp. scheinbar gelöst, dann spricht man von Hydrosol. Wir kennen aus der anorganischen Chemie manche Beispiele von solchen kolloidalen Stoffen. Als ein solches möchten wir die Kieselsäure anführen. Wird eine Lösung von kieselsaurem Natron mit einem großen Überschusse von Salzsäure versetzt, so bleibt die frei werdende Kieselsäure scheinbar in Lösung. Wird diese nun auf einen Dialysator gebracht, so diffundiert die überschüssige Salzsäure und das gebildete Kochsalz in die Flüssigkeit — in diesem Falle destilliertes Wasser —, die sich jenseits der Membran befindet. Die Kieselsäure dagegen bleibt zurück und bildet eine schwer bewegliche, zähe Masse, die man durch Einleiten von ein paar Blasen von Kohlensäure zur Koagulation bringen kann. Dasselbe Verhalten zeigen nun auch „Eiweißlösungen". Bringt man z. B. Blutserum, das eine leicht gelblich gefärbte, ganz klare Flüssigkeit darstellt, auf den Dialysator, so sieht man nach einiger Zeit eine flockige Ausscheidung auftreten. Es ist das Globulin des Serums, das ausfällt, weil ihm die Salze, die es in „Lösung" halten, entzogen werden.

Eine viel diskutierte Frage ist die, ob die in Solform befindlichen Kolloide als eine Lösung oder aber als eine Suspension aufzufassen sind. Sie wird sehr verschieden beantwortet. Da die Eiweißlösungen den elektrischen Strom leiten und die in „Lösung" befindlichen Produkte sowohl als Anionen als auch als Kationen auftreten können, so hat man auf das Vorhandensein einer wirklichen Lösung geschlossen.[2]) Übrigens existiert zwischen einer echten Lösung und einer nur scheinbaren keine scharfe Grenze. Wir kennen alle möglichen Übergänge.

Wie die Kolloide durch mancherlei Eingriffe ihren Charakter verlieren können, so werden auch die Eiweißkörper leicht ihrer kolloidalen Natur beraubt. Man nennt diesen Vorgang Denaturierung oder Koagulation. Er ist irreversibel. Da wir bei den Untersuchungen der Eiweißkörper fast ausschließlich von denaturierten Produkten ausgehen, wollen wir in Kürze auf die bedeutendsten Methoden, die zur Überführung in den genannten Zustand dienen, eingehen. Eine der wichtigsten Eigenschaften der Lösungen von Eiweiß in Wasser ist die, daß sie beim Erwärmen koagulieren. Von größter Wichtigkeit für das Eintreten der Koagulation ist die Reaktion der Lösung und ihr Salzgehalt. Man kann eine von Salzen durch Dialyse möglichst sorgfältig befreite Eiweißlösung erhitzen, ohne daß

---

[1]) *Th. Graham:* Philosophical Transactions. **151**. Part 1. 183. 1861.

[2]) *John Sjöqvist:* Physiologisch-chemische Beobachtungen über Salzsäure. Skand. Arch. f. Physiol. **5**. 277. 1895. — *Stefan Bugarsky* und *Leo Liebermann:* Über das Bindungsvermögen eiweißartiger Körper für Salzsäure, Natriumhydroxyd und Kochsalz. *Pflügers* Archiv. **72**. 51. 1898.

Koagulation eintritt. Wird nun nachträglich Salz zugefügt, so fällt das Eiweiß aus. Von großem Einfluß ist vor allem die Reaktion der Flüssigkeit. Eine vollkommene Ausfällung des Eiweiß gelingt nur, wenn die Lösung ganz schwach sauer ist. Jeder Überschuß an Säure hält Eiweiß in Lösung. Trotzdem ist beim Erhitzen Denaturierung eingetreten. Es verbindet sich das denaturierte Eiweiß mit der Säure. Es entstehen sog. Acidalbumine. Aus demselben Grunde verhindert die Anwesenheit von Alkali die Koagulation. Es bilden sich Alkalialbuminate. Das denaturierte Eiweiß ist in Wasser und neutralen Salzlösungen unlöslich. Die im Wasser leicht löslichen Verbindungen von Eiweiß mit Säure und Alkali lassen sich durch Zusatz von Salzen zur Ausfällung bringen.

Die Koagulationstemperatur ist für die verschiedenen Eiweißarten eine verschiedene. Man hat versucht, auf Grund dieses Umstandes eine Trennung verschiedener Eiweißkörper durchzuführen. Die Methode ist wenig zuverlässig. Einmal können sich die in Lösung befindlichen Eiweißkörper in der mannigfachsten Weise beeinflussen, und andrerseits wechselt die Koagulationstemperatur von Fall zu Fall je nach der Zusammensetzung des Lösungsmittels.

Außer der Wärmekoagulation kennen wir noch andere Methoden der Denaturierung. Eine Anzahl von Eiweißkörpern, wie z. B. das Globulin, Myosin und das Fibrinogen, werden schon beim Verweilen im ungelösten Zustande in die genannte Form übergeführt. Denselben Effekt haben zahlreiche Fällungsmittel, wie Alkohol, Azeton, Metallsalzlösungen etc. Die Denaturierung tritt verschieden rasch ein. So werden z. B. die Eiweißkörper beim Aussalzen aus ihren Lösungen nicht sofort in die unlösliche Form übergeführt. Sie lassen sich abfiltrieren und wieder lösen und auf diese Weise reinigen, vorausgesetzt, daß diese Prozesse sich in kurzer Zeit folgen. Nach *Ramsden*[1]) tritt die Denaturierung auch schon beim bloßen Schütteln von Eiweißlösungen ein.

Mit der Denaturierung werden die verschiedenartigsten Eiweißkörper einander in ihren physikalischen und zum Teil auch in ihren chemischen Eigenschaften sehr ähnlich. Sie stellen alle ein amorphes Pulver dar, das in Wasser und in Salzlösungen unlöslich ist. Schon aus dieser Art der Darstellung der uns als Ausgangsmaterial unserer Studien über die Eiweißkörper dienenden Produkte geht hervor, daß wir wenig Garantien für deren Reinheit und Einheitlichkeit besitzen. Wir wissen, daß die Kolloide die Fähigkeit haben, bei ihrer Fällung andere in Lösung befindliche Stoffe mitzureißen. Dies ist auch bei der Ausfällung der Eiweißkörper der Fall. Sie enthalten stets größere Mengen von Asche. Es ist noch unentschieden, ob ein bestimmter Aschegehalt zum Eiweiß hinzu gehört, sicher ist nur, daß es gelingt, durch Dialyse und andere Methoden diesen ganz bedeutend herabzusetzen.

---

[1]) *W. Ramsden:* Die Koagulation von Eiweißkörpern auf mechanischem Wege. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1894**. 517.

Wenn wir im allgemeinen eine neue Verbindung nach ihrer Zusammensetzung und schließlich nach ihrer Konstitution aufklären wollen, suchen wir in erster Linie ihre Einheitlichkeit und Reinheit festzustellen. Zu diesem Zwecke versuchen wir, die fragliche Substanz zunächst in Kristallform zu bringen. Durch Umkristallisieren und fraktionierte Kristallisation können wir anhaftende Stoffe beseitigen. Sind wir so weit, so wird uns die Analyse der Substanz Anhaltspunkte für deren Zusammensetzung geben. Die Molekulargröße ergibt uns die Molekulargewichtsbestimmung, und schließlich können wir durch Darstellung von Derivaten, durch Abbau und andere Eingriffe die Konstitution einer unbekannten Verbindung ermitteln. Wir halten im allgemeinen den Konstitutionsbeweis erst dann für vollständig erbracht, wenn es gelingt, durch Aufbau, d. h. durch Synthese, dieselbe Verbindung darzustellen. Auch für die Eiweißkörper müssen wir in erster Linie danach streben, alle diese Aufgaben zu lösen. Wenden wir uns zunächst zu der Frage der Kristallisationsfähigkeit der Eiweißsubstanzen. Es sind schon sehr frühzeitig Eiweißkristalle beobachtet worden. So hat bereits im Jahre 1850 *Th. Hartig*[1]) im Klebermehl kristallinische Gebilde gesehen, die als Aleuronkristalle oder auch als Pflanzenkristalloide bezeichnet werden. Die Eiweißnatur dieser Kristalle hat *Radlkofer*[2]) festgestellt. Sie sind namentlich in vielen Samen, wie z. B. in Kürbissamen, Hanfsamen, Ricinussamen und vor allem in der Paranuß beobachtet worden. Ein sehr hübsches Demonstrationsobjekt für derartige Kristallbildungen gibt der zu den Orobancheen gehörende Schmarotzer, die Schuppenwurz[3]), Lathraea squamaria. Sie enthält in den Zellkernen Proteïnkristalle. Es hat sich eine sehr lebhafte Diskussion darüber entsponnen, ob diese Kristallbildungen als echte Kristalle aufzufassen sind, oder aber ob nur kristallähnliche Gebilde vorliegen. In der Tat zeigen sie Eigenschaften, welche sie scharf von dem Verhalten der echten Kristalle trennen. Einmal quellen diese kristallähnlichen Bildungen unter der Einwirkung von Wasser und von verdünntem Alkali. Ihr Lichtbrechungsvermögen wird geringer. Zugleich verändert sich auch die gesamte Kristallform, indem die Quellung nicht nach allen Achsen gleichmäßig verläuft. Ferner sind diese Gebilde zum Teil in Glyzerin löslich. Es hinterbleibt ein fester, homogener Rest, der die Gestalt des ursprünglichen „Kristalles" wiedergibt. Es ist viel über die Auffassung dieses Phänomens diskutiert worden. *Fr. N. Schulz*[4]) führt ein interessantes Beispiel eines ähnlichen Verhaltens anorganischer Kristallbildungen an. Wird menschlicher Harn 24—48 Stunden mit Dicalcium-

---

[1]) *Th. Hartig:* Über das Klebermehl. Botanische Zeitung. Nr. 50. 881. 1850.

[2]) *L. Radlkofer:* Über Kristalle proteïnartiger Körper pflanzlichen und tierischen Ursprungs. W. Engelmann. Leipzig 1859.

[3]) *A. F. W. Schimper:* Untersuchungen über die Proteïnkristalle der Pflanze. Diss. Straßburg 1878. — Über die Kristalle eiweißartiger Substanzen. Zeitschrift für Kristallographie. 1880. — Bezüglich weiterer Literatur sei auf die sehr ansprechende Zusammenstellung von *Fr. N. Schulz:* Die Kristallisation von Eiweißstoffen und ihre Bedeutung für die Eiweißchemie, Gustav Fischer, Jena 1901, hingewiesen.

[4]) *Fr. N. Schulz:* l. c. S. 4.

phosphat stehen gelassen und dann filtriert, so scheidet sich aus dem Filtrat nach dem freiwilligen Eindunsten ein Niederschlag von etwa $^{1}/_{2}$ *mm* großen Kristallen ab. Sie sind wetzsteinförmig, besitzen gezackte Spitzen und sind stark lichtbrechend (im polarisierten Licht doppelbrechend). Läßt man auf diese Kristalle verdünnte Essigsäure einwirken, so wird ein Teil derselben herausgelöst. Es hinterbleibt jedoch ein der ursprünglichen Form entsprechender Kristall. Er ist jetzt gegenüber polarisiertem Lichte einfachbrechend und hat sein starkes Lichtbrechungsvermögen verloren. Der herausgelöste Teil ist Calciumphosphat, der Rest Calciumsulfat. Es ist möglich, daß es sich auch bei den genannten Eiweißkristallen um ähnliche Verhältnisse handelt. Jedenfalls liegt bis jetzt kein Grund vor, diese kristallähnlichen Bildungen ohne weiteres in Analogie mit normalen Kristallen zu setzen. Auch in tierischen Geweben sind solche Bildungen vereinzelt beobachtet worden. So hat man in den Darmepithelien des Mehlwurms, Tenebrio molitor, sechsseitige Tafeln beobachtet.[1]) *R. List*[2]) gibt an, in den Pigmentzellen der Radialnerven vom Sphaerechinus granularis Rhomboëder und Hexaëder beobachtet zu haben, welche Eiweißreaktionen gaben. Auch die in den Eiern von Fischen und Amphibien beobachteten Dotterplättchen, rektanguläre und quadratische Täfelchen, gehören hierher. Auch in den Eiern des Rehs sind derartige Produkte beobachtet[3]) und ebenso in den Epithelien des Hodens des Menschen.[4])

Diese Befunde vermögen uns keinen Aufschluß darüber zu geben, ob die Eiweißkörper wirklich kristallisieren. Der Umstand, daß die beobachteten Produkte tatsächlich Eiweißreaktionen geben, beweist für ihre Eiweißnatur nichts. Kleine Verunreinigungen mit Eiweiß können sie bedingt haben. Auch wenn es sich herausstellen sollte, daß diese kristallähnlichen Gebilde aus Eiweiß bestehen, ist damit für die Erforschung des Eiweiß wenig gewonnen. Kristalle haben für uns nur dann einen Wert, wenn sie umkristallisiert und gereinigt werden können.

Es ist nun in der Tat gelungen, eine Anzahl von Eiweißkörpern nicht nur in großer Menge in Kristallform darzustellen, sondern auch umzukristallisieren. Der erste, der sich mit derartigen Versuchen befaßte, war *Maschke.*[5]) Er gewann Aleuronkristalle von Bertholletia (Paranuß) durch Verdunsten einer gesättigten Lösung in niederen, tafelförmigen, sechs-

---

[1]) Vgl. *Joh. Frentzel:* Einiges über den Mitteldarm der Insekten. Archiv f. mikroskopische Anatomie. **26**. 287. — Bau und Tätigkeit des Verdauungskanals der Larve von Tenebrio molitor. Berl. entomol. Zeitschr. **26**. 1882 und *W. Biedermann:* Beiträge zur vergleichenden Physiologie der Verdauung. I. Die Verdauung der Larve von Tenebrio molitor. *Pflügers* Archiv. **72**. 105. 1898.

[2]) *R. List:* Über die Entwicklung von Proteïnkristalloiden in den Kernen der Wanderzellen bei Echiniden. Anatom. Anzeiger. **7**. 185. 1897.

[3]) *V. v. Ebner:* Über Eiweißkristalle in den Eiern des Rehs. Sitzungsber. der kais. Akad. d. Wissensch. zu Wien. **110**. Abteil. 3. 1901.

[4]) *Lubarsch:* Vorkommen kristallinischer Bildungen in den Zellen des menschlichen Hodens. *Virchows* Archiv. **145**. 317 u. 362. 1896.

[5]) *O. Maschke:* Kristallisierte Proteïnverbindung. Journal f. prakt. Chemie. **74**. 436. 1858.

seitigen Prismen. *Schmiedeberg*[1]) nahm diese Versuche wieder auf. Er isolierte aus der Paranuß durch Aufschlämmen mit Petroläther die Proteïnkristalle, löste sie dann in destilliertem Wasser bei 30—35° und fällte sie durch Einleiten von Kohlensäure. Der Niederschlag wurde nun mit überschüssigem Magnesiumoxyd bei 30—35° in Lösung gebracht. Bei vorsichtigem Einengen schieden sich dann bis mohnkorngroße Kristalle aus. Diese enthielten 1·4% MgO. *Drechsel*[2]) hat diese Darstellungsmethode insofern wesentlich verbessert, als er nicht eindunstete, sondern das überschüssige Wasser gegen absoluten Alkohol wegdialysierte.

Aus einer großen Zahl von Samen lassen sich nach dem Zerkleinern und Entfetten mit 5%iger Kochsalzlösung bei 60° oktaëdrische Eiweißkristalle erhalten. Sie können wiederum gelöst und nochmals zur Abscheidung gebracht werden. Derartige Kristalle sind in großen Massen aus Baumwoll-, Hanf-, Sonnenblumensamen etc. dargestellt worden.

Von großer Bedeutung ist es nun, daß es gelungen ist, auch Eiweißkörper zur Kristallisation zu bringen, welche in der Natur in Kristallform nicht vorgebildet sind. *Hofmeister*[3]) hat zunächst das Eieralbumin kristallisiert, indem er das Weiße von Hühnereiern mit dem gleichen Volumen einer kalt gesättigten, wässerigen Lösung von Ammonsulfat fällte. Der Niederschlag enthält Globuline, während die Albumine in Lösung bleiben. Aus dem Filtrat vom Globulin erhält man durch Verdunsten der Lösung bei gewöhnlicher Temperatur schöne mikroskopische Nadeln, die in verdünnter Ammonsulfatlösung sich lösen und durch Verdunsten der Lösung wieder zu gewinnen sind. Man kann das Ausfällen der Kristalle ganz wesentlich beschleunigen, wenn man die Reaktion der Flüssigkeit schwach sauer hält, sei es durch Zusatz von verdünnter Essigsäure, sei es von verdünnter Schwefelsäure oder Salzsäure.[4]) Ebenso ist es auf dem gleichen Wege gelungen, Serumalbumin zur Kristallisation zu bringen.[5]) Eigentümlicherweise ist bis jetzt nur aus Pferdeblutserum das Albumin mit Sicherheit in Kristallform erhalten worden. Wir wollen hier erwähnen, daß Angaben über die Kristallisation von noch anderen Eiweißstoffen, so von Kasein, Laktalbumin etc. existieren. Wir können sie übergehen, denn die Mitteilungen sind keineswegs überzeugend.

---

[1]) *O. Schmiedeberg:* Über Darstellung der Paranußkristalle. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **1**. 205. 1877.

[2]) *E. Drechsel:* Über Darstellung kristallisierter Eiweißkörper (Paranuß). Journal f. prakt. Chemie. **19**. 331. 1879.

[3]) *Franz Hofmeister:* Über Darstellung von kristallisiertem Eieralbumin und die Kristallisierbarkeit kolloidaler Stoffe. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **14**. 165. 1889. — Über die Zusammensetzung des kristallinischen Eieralbumins. Ebenda. **16**. 187. 1891.

[4]) Vgl. *F. G. Hopkins* und *S. N. Pinkus:* Bemerkungen über die Kristallisation tierischer Albuminstoffe. Journal of Physiol. **23**. 130. 1898. — *Hans Th. Krieger:* Über Darstellung kristallinischer tierischer Eiweißstoffe. Diss. Straßburg 1899.

[5]) *A. Gürber:* Kristallisation des Serumalbumins. Sitzungsber. d. physikal.-med. Gesellsch. zu Würzburg. S. 143. 1894 und *A. Michel:* Zur Kenntnis der *Gürber*'schen Serumalbuminkristalle. Verhandl. d. physikal.-med. Gesellsch. zu Würzburg. **29**. 28. Nr. 3. 1895 und Diss. Würzburg 1895.

Wir kennen seit langem einen Eiweißkörper, der allerdings als solcher bis jetzt nicht in kristallinischem Zustande erhalten worden ist, dagegen in der Verbindung, in der er auch in der Natur sich vorfindet, sehr leicht in Kristallen zu gewinnen ist. Wir meinen den Blutfarbstoff, der sich aus einem Eiweißpaarling, dem Globin und einer Verbindung nicht eiweißartiger Natur, dem Hämatin, zusammensetzt. Bereits *Hünefeld*[1]) führt an, daß Blut, welches zwischen zwei Glasplatten eingetrocknet war, kristallförmige Abscheidungen zeigte. Als eigentlicher Entdecker der Oxyhämoglobinkristalle wird *Reichert*[2]) angeführt. Er beobachtete sie auf der Oberfläche des Mutterkuchens eines fast ausgetragenen Meerschweinchens und auf der an die Plazenta angrenzenden Schleimhaut der Gebärmutter des Muttertieres. Zur Darstellung des Oxyhämoglobins kann man sich verschiedener Methoden bedienen. Am bequemsten wird defibriniertes Pferdeblut zentrifugiert, das Serum abgegossen und der Blutkörperchenbrei durch Waschen mit isotonischer Kochsalzlösung möglichst von den letzten Spuren von Serum befreit. Nun wird der Blutkörperchenbrei bei 35—40° in dem 2—3fachen Volumen Wasser gelöst und die Lösung koliert. Um die Stromata der Blutkörperchen zu entfernen, schüttelt man die Lösung, nachdem sie auf 0° abgekühlt ist, mit Äther und versetzt sie unter beständigem Umrühren mit einem Viertel des gesamten Volumens an auf 0° gekühltem absolutem Alkohol.[3]) Die Kristallisation des Oxyhämoglobins setzt dann am besten beim Stehen auf Eis nach kurzer Zeit plötzlich ein. Da die Oxyhämoglobine verschiedener Tierarten verschieden leicht löslich sind, müssen zur Lösung der Blutkörperchen verschieden große Quantitäten Wasser verwendet werden. Zur Gewinnung des Katzenoxyhämoglobins z. B. ist die Auflösung der Blutkörperchen im gleichen Volumen Wasser am vorteilhaftesten.[4]) Auch durch Aussalzen mit Ammonsulfat und durch Dialysieren gegen Alkohol lassen sich Kristalle gewinnen. Auch das Hämoglobin [5]) läßt sich in Kristallform bringen und ebenso das Methämoglobin.[6])

---

[1]) *F. L. Hünefeld:* Der Chemismus in der tierischen Oxydation. F. A. Brockhaus. Leipzig 1840.

[2]) *B. Reichert:* Beobachtungen über eine eiweißartige Substanz in Kristallform. Arch. f. Anat. u. Physiol. **1849**. S. 197. — Meerschweinchenblutkristalle. Ebenda. **1852**. S. 71. — Vgl. die weitere Literatur: *Fr. N. Schulz:* l. c. S. 23ff.

[3]) Vgl. u. a. *F. Hoppe-Seyler:* Beitrag zur Kenntnis des Blutes der Menschen und der Wirbeltiere. Medizin.-chem. Untersuchungen. Heft 2. S. 181. 1867. — *O. Zinoffsky:* Über die Größe des Hämoglobinmoleküls. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **10**. 16. 1885.

[4]) *Emil Abderhalden:* Die Bestimmung des Hämoglobingehaltes im Katzenblut. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **24**. 545. 1898. — Vgl. auch *Fr. Krüger:* Beiträge zur Kenntnis des venösen und arteriellen Blutes. Zeitschr. f. Biol. **26**. 469. 1890 und Zeitschr. f. physiol. Chemie. **25**. 256. 1898.

[5]) Vgl. *G. Hüfner:* Über kristallinisches Hämoglobin. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **4**. 382. 1880.

[6]) *G. Hüfner* und *J. Otto:* Über kristallinisches Methämoglobin. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **7**. 65. 1882. — *G. Hüfner:* Über kristallinisches Methämoglobin vom Hund. Ebenda. **8**. 366. 1884. — *A. Jäderholm:* Studien über Methämoglobin. Zeitschr. f. Biol. **20**. 419. 1884.

Das Oxyhämoglobin läßt sich bei 37—40° wieder in Wasser lösen und kann durch Alkoholzusatz unter den eben erwähnten Bedingungen wieder in Kristallform erhalten werden. Es kristallisiert bei verschiedenen Tierarten verschieden, dasjenige des Eichhörnchens z. B. im hexagonalen, dasjenige des Pferdes im rhombischen System.

Auch aus Insektenblut sind Kristalle beschrieben worden. *H. Landois*[1]) hat schon aus dem Blut von Raupen, Puppen, Käfern, Wespen durch einfaches Verdunsten Kristalle erhalten. Es ist fraglich, ob Eiweißkristalle vorgelegen haben. Ferner sind Kristalle aus den roten Meeresalgen, den Rhodophyceen oder Florideen beschrieben worden. Auch die Cyanophyceen liefern einen kristallisierenden Farbstoff, das Phycocyan. Genauere Angaben über die Art des Eiweißkomponenten liegen nicht vor.[2])

Alle diese Kristalle erinnern nicht nur nach ihrem Aussehen an echte Kristalle, auch ihre kristallographische Untersuchung hat ergeben, daß sie sich von diesen nicht unterscheiden. Sie sind mit Ausnahme der zum Teil in das reguläre System gehörenden Pflanzeneiweißkristalle gegenüber dem polarisierten Licht doppelbrechend. Übrigens sind exakte optische Untersuchungen von reinen Eiweißkristallen noch recht spärlich.

Wir sind absichtlich auf die Darstellung der einzelnen Eiweißkristalle etwas ausführlicher eingegangen. Es ist für unsere ganze Auffassung der Eiweißchemie von größter Wichtigkeit, auf welcher Grundlage wir bauen. Sind wir nach unseren Kenntnissen berechtigt, irgend einen Eiweißkörper als einheitlich zu bezeichnen oder nicht? Sehen wir zu, welche Schlüsse sich aus der Kristallisierbarkeit der Eiweißkörper ziehen lassen. Man hat versucht, aus der elementaren Zusammensetzung der dargestellten Eiweißkörper ein Urteil über deren Einheitlichkeit zu gewinnen. Wir haben bereits betont, daß es ganz aussichtslos ist, auf Grund von Elementaranalysen eine Entscheidung zu fällen. Die verschiedenartigsten Eiweißkörper haben bekanntlich eine recht ähnliche Zusammensetzung. Es ist unmöglich, Beimischungen von fremdartigem Eiweiß auf diesem Wege zu erkennen. Auch ist einzuwenden, daß mit derselben Methode immer dasselbe Gemisch ausfallen kann.

Sehr lehrreich nach dieser Richtung ist es, daß Oxyhämoglobinkristalle, die unter dem Mikroskope keine Beimischung erkennen lassen, dennoch mit ihnen nicht zugehörendem Eiweiß beladen sein können.[3]) Es ließ sich dieser Umstand dadurch feststellen, daß das Serum ein Globulin enthält, das Glykokoll besitzt, während dem Oxyhämoglobin diese Aminosäure offenbar ganz fehlt. Nun zeigte es sich, daß nur einmal umkristalli-

---

[1]) *H. Landois:* Beobachtungen über das Blut der Insekten. Zeitschr. f. wissensch. Zool. **14**. S. 55. 1864.

[2]) Vgl. u. a. *H. Molisch:* Das Phycoerythrin, seine Kristallisierbarkeit und chemische Natur. Botan. Zeitung. **1894**. S. 177. — Das Phycocyan, ein kristallisierbarer Eiweißkörper. Ebenda. **1895**. S. 131.

[3]) *Emil Abderhalden:* Hydrolyse des kristallisierten Oxyhämoglobins aus Pferdeblut. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **37**. 484. 1903.

siertes Oxyhämoglobin aus Pferdeblut Glykokoll aufwies. Nach nochmaligem Umkristallisieren wurde ein glykokollfreies Präparat erhalten. Auffallend sind nach dieser Richtung auch die verschiedenartigen Angaben über den Gehalt des Eieralbumins an Kohlehydraten, obgleich den verschiedenen Beobachtungen kristallisierte Präparate zugrunde lagen.[1])

Die Art der Kristallisation der Eiweißkörper läßt sich auch nicht ohne weiteres mit der gewöhnlichen Kristallbildung vergleichen. Die meisten Eiweißkristalle werden durch Entziehung des Lösungsmittels gewonnen. Die Ausscheidung erfolgt nicht in der Art, daß z. B. mit dessen Verdunstung nach und nach Kristalle zum Vorschein kommen. Die Kristallisation ist im Gegenteil eine plötzliche. Am besten läßt sich dieser Umstand zeigen, wenn man mit Ammonsulfat aussalzt. Ein geringer Mehrgehalt an Salz genügt, um aus der bisher klaren Lösung große Mengen von Eiweißstoffen kristallinisch auszufällen. Hervorzuheben ist auch, daß bis jetzt kein Eiweißkörper mit völliger Sicherheit als solcher in Kristallform dargestellt worden ist. Eine Ausnahme machen vielleicht die aus Pflanzensamen dargestellten Globuline, allgemein als Edestine bezeichnet. Sie enthalten stets größere Mengen von Kochsalz. Es gelingt nicht, dieses vollständig zu entfernen und zugleich die Kristallform zu erhalten. Sind wir über das Verhalten des Kochsalzes zu der Kristallbildung des Edestins noch im unklaren, so hat für die Albumine — Eier- und Serumalbumin — *K. A. H. Mörner*[2]) nachgewiesen, daß nicht diese selbst kristallisieren, sondern ihre Sulfate. Die Kristallisation des Globins im Hämoglobin ist an die Anwesenheit des Hämatins geknüpft.

Wenn wir bedenken, wie außerordentlich schwer es oft ist, ganz einfach zusammengesetzte Verbindungen mit niedrigem Molekulargewicht durch Kristallisation völlig rein zu erhalten, so werden wir nicht erwarten dürfen, durch Methoden, welche an und für sich nicht die mindeste Garantie einer einheitlichen Darstellung geben können, wirklich reine Produkte zu gewinnen. So wertvoll die Bedeutung der Kristallisation einzelner Eiweißkörper auch ist, so müssen wir andrerseits doch bestimmt hervorheben, daß sie nach der ganzen Art der Gewinnung der Kristalle und nach der Art der Kristallisation selbst keine Garantie für eine einheitliche Verbindung geben kann. Die Kristallisation ist nur insofern von Wert, als sie es uns ermöglicht, aus Gemischen von Eiweißkörpern das eine Produkt stets wieder zu gewinnen und es möglichst anzureichern.

Der Umstand, daß wir bis jetzt mit Sicherheit keinen einzigen Eiweißkörper als einheitlich ansprechen dürfen, verleiht der ganzen Eiweißforschung etwas Unsicheres. Bei jeder Fragestellung kommen wir unwillkürlich auf diesen Umstand zurück. Wir heben ihn besonders deshalb so sehr hervor,

---

[1]) *Emil Abderhalden, Peter Bergell* und *Theodor Dörpinghaus:* Die „Kohlehydratgruppe" des Serumglobulins, des Serumalbumins und des Eieralbumins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **41**. S. 530. 1904.

[2]) *K. A. H. Mörner:* Zur Kenntnis der Bindung des Schwefels in den Proteïnstoffen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **34**. 207. 1901.

weil eine große Anzahl von Untersuchungen auf dem Gebiete der Eiweißchemie aus diesem Grunde vorläufig einen nur beschränkten Wert beanspruchen dürfen. Es gilt dies ganz besonders von den Bestimmungen der Molekulargröße des Eiweißes.[1]) Man ist auf verschiedenen Wegen vorgegangen. Zunächst kann uns die elementare Zusammensetzung einen Anhaltspunkt geben. Vor allem ist der Schwefelgehalt berücksichtigt worden. Hat ein als „rein" angesehener Eiweißkörper einen Gehalt von 1% an Schwefel, dann muß sein Molekulargewicht 3200mal schwerer sein als das des Wasserstoffs. Wir erhalten nach dieser Berechnung nur Minimalzahlen, da wir nicht wissen, wieviel Atome Schwefel auf ein Molekül Eiweiß kommen. Der Schwefelgehalt der verschiedenen Eiweißarten ist ein recht verschiedener. Es sind folgende Berechnungen gemacht worden[2]):

	Schwefel in %	Molekulargewicht (unter der Annahme, daß auf jedes Molekül Eiweiß nur ein Atom Schwefel entfällt)
Edestin (kristallisiert) . . .	0·87	3680
Oxyhämoglobin (Pferd) . . .	0·43	7440
Serumalbumin (krist., Pferd) .	1·89	1700
Eieralbumin (kristallisiert) . .	1·3	2460
Globulin	1·38	2320

Unter Berücksichtigung des Umstandes, daß diese Eiweißstoffe nicht nur ein Atom Schwefel pro Molekül enthalten, berechnet *Fr. N. Schulz*[3]) als Molekulargröße für Serumalbumin 5100, für Eieralbumin 4900, für Oxyhämoglobin 14.800, für Globulin 4600 und für Edestin 7300.

Einen weiteren Anhaltspunkt für die Bestimmung des Molekulargewichtes geben uns die substituierten Eiweißkörper, vor allem das Hämoglobin. Das Oxyhämoglobin enthält neben dem Eiweiß, Globin, einen eisenhaltigen Paarling, das Hämatin. Der Eisengehalt des Oxyhämoglobins beträgt etwa 0·4—0·5%. Jedes Hämatinmolekül enthält ein Atom Eisen. Gewöhnlich wird angenommen, daß auf ein Hämatinmolekül im Oxyhämoglobin ein Globinmolekül kommt, eine Annahme, für die einstweilen ein einwandfreier Beweis vollkommen fehlt. Ein Eisengehalt von 0·4—0·5% verlangt ein Molekül von 14.000—11.200, ein Schwefelgehalt von 0·43 bis 0·67% erfordert ein Molekül von 14.800—9500 und ein Hämatingehalt von 4—5%[4]) ein solches von 14.800—11.800.

Als ein weiteres Beispiel der Molekulargewichtsbestimmung von Eiweißsubstanzen sei die auf den Metallverbindungen beruhende kurz erwähnt.

[1]) Vgl. die übersichtliche Zusammenstellung und Besprechung der diese Frage berührenden Literatur bei *Fr. N. Schulz:* Die Größe des Eiweißmoleküls. Gustav Fischer. Jena 1903.

[2]) *Fr. N. Schulz:* l. c. S. 17.

[3]) *Fr. N. Schulz:* l. c. S. 29.

[4]) *Fr. N. Schulz:* Die Eiweißkörper des Hämoglobins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **24**. 449. 1898.

Wie *Harnack*[1]) gezeigt hat, lassen sich viele Eiweißstoffe durch Zusatz von Kupfersulfat aus ihren Lösungen ausfällen. Man erhält einen kupferhaltigen Niederschlag, Kupferalbuminat genannt. Bei der Fällung von Eieralbumin erhielt *Harnack* in den Niederschlägen folgende Zahlen für Kupfer: I. 1·34—1·37% Cu und II. 2·48—2·73% Cu. Es entstanden somit zwei verschiedene Kupferalbuminate. Über die Bedingungen, unter denen die eine oder andere Verbindung entsteht, wissen wir nichts. Dem Kupferalbuminat I würde eine Molekulargröße von 4700 entsprechen, dem zweiten käme nach der Annahme *Harnacks*, daß beiden Albuminaten der gleiche Eiweißkörper zugrunde liegt, etwa die gleiche Molekulargröße zu, nur würden jedem Molekül zwei Atome Kupfer zuzurechnen sein.

Außer den Kupferfällungen sind auch mit Silber, Calcium und anderen Metallen derartige Albuminate dargestellt worden. Es ist schwer zu sagen, ob man salzartige Verbindungen annehmen darf. Neuere Untersuchungen über Kolloide zeigen, wie außerordentlich vorsichtig man in der Beurteilung derartiger „Verbindungen" sein muß. Vor allem hat *Zsigmondy*[2]) auf ein eigentümliches Verhalten der kolloidalen Goldlösung bei Anwesenheit von Eiweiß aufmerksam gemacht. Eine reine Goldlösung wird durch Zusatz von Elektrolyten, z. B. von Kochsalz koaguliert. Ist dagegen Eiweiß zugegen, so bleibt die Fällung aus. Die Eiweißstoffe schützen gleichsam das kolloidale Gold. *Fr. N. Schulz* und *Zsigmondy*[3]) haben nun nachgewiesen, daß die Fähigkeit der Eiweißstoffe, das kolloidale Gold zu schützen, sich für jeden Eiweißkörper zahlenmäßig ausdrücken läßt. Globulin vermag z. B. unter bestimmten Bedingungen zirka die 20fache Gewichtsmenge Gold zu schützen. Wird eine Eiweißlösung, die mit Goldlösung gemischt ist, gefällt, so fällt das Gold mit. Man erhält einen homogenen, roten Niederschlag. Löst man das Globulin wieder auf, so geht auch das Gold wieder in Lösung. Es ist klar, daß in diesem Falle sehr leicht eine Verbindung zwischen Gold und Eiweiß vorgetäuscht und zu unberechtigten Berechnungen Anlaß geben könnte. Es ist von großem Interesse, daß auch kristallisiertes Eieralbumin Gold aufnimmt und mit diesem sich umkristallisieren läßt. Auch Kupfer, Eisen, Calciumoxyd etc. können von Eiweiß in kolloidaler Lösung gehalten werden.

Diese Befunde genügen, um den Wert der Molekulargewichtsbestimmung auf Grund derartiger „Verbindungen" zu charakterisieren. Wir sind vorläufig nicht imstande, im Einzelfall zu beurteilen, ob nun eine wirkliche chemische Verbindung vorliegt, oder aber, ob das Metall einfach in Lösung gehalten wird. Nicht besser liegen die Verhältnisse bei den Versuchen, aus Halogensubstitutionsprodukten auf die Molekulargröße Schlüsse zu ziehen.

---

[1]) *E. Harnack:* Untersuchungen über die Kupferverbindungen des Albumins. Zeitschrift f. physiol. Chemie. **5**. 198. 1881.

[2]) *R. Zsigmondy:* Die hochrote Goldlösung als Reagens auf Kolloide. Zeitschr. f. analyt. Chemie. **40**. 697. 1901.

[3]) *Fr. N. Schulz* und *R. Zsigmondy:* Die Goldzahl und ihre Verwertbarkeit zur Charakterisierung von Eiweißstoffen. *Hofmeisters* Beiträge. **3**. 137. 1902.

Es fehlen uns für ein derartiges Vorgehen einstweilen noch die notwendigsten Kenntnisse und Grundlagen.

Man könnte auch daran denken, die Spaltprodukte als Grundlage der Molekulargewichtsbestimmung zu wählen. Leider sind unsere Methoden vorläufig noch nicht so ausgearbeitet, um irgend ein charakteristisches Spaltprodukt mit der notwendigen Exaktheit zu bestimmen. Wir müssen uns vorläufig mit Annäherungswerten begnügen.

Wenn wir alles, was wir gegenwärtig über die Molekulargröße des Eiweißmoleküls wissen, zusammenhalten und kritisch sichten, dann kommen wir zum Schlusse, daß irgend welche sichere Angaben über diese nicht gemacht werden können. Es ist möglich, daß das Molekulargewicht so bedeutend ist, wie berechnet worden ist, es ist aber auch denkbar, daß es viel kleiner ist. Solange die Molekulargewichtsbestimmung eine indirekte ist, und solange sie mit soviel unbekannten Größen zu rechnen hat, ist es ganz zwecklos, für verschiedene Eiweißkörper jetzt schon bestimmte Formeln sich zu merken oder gar mit ihnen zu rechnen.

Die Anwendung direkter Methoden zur Bestimmung des Molekulargewichtes ist einstweilen für die Eiweißstoffe von wenig Erfolg gewesen. Die Siedepunktserhöhung ist nicht anwendbar, weil die meisten Eweißkörper beim Erwärmen sich verändern. Bei den bisherigen Bestimmungen mit Hilfe der Gefrierpunktserniedrigung ist der Aschegehalt der Proteïne zu wenig in Betracht gezogen worden. Sie sind deshalb ziemlich wertlos.

Bevor wir auf die Besprechung der bei der Aufspaltung des Eiweiß erhaltenen Produkte eingehen und erörtern, welche Vorstellung wir uns über die Konstitution der Eiweißkörper machen können, seien hier zunächst die verschiedenartigen Proteïne, soweit sie sich nach unseren heutigen Methoden charakterisieren lassen, kurz angeführt. Wir können einstweilen die große Zahl der uns bekannten Eiweißsubstanzen nicht nach rein chemischen Prinzipien einteilen. Wir sind vorläufig noch genötigt, uns an die geläufigen, alten Abgrenzungen zu halten. Eine solche Einteilung darf jedoch nur als Notbehelf aufgefaßt werden. Je mehr die Chemie der Eiweißkörper fortschreitet, um so mehr werden uns Merkmale der einzelnen Eiweißkörper bekannt, die uns einen objektiven und einwandfreien Anhaltspunkt zur Charakterisierung eines bestimmten Proteïns geben. Man könnte schon jetzt daran denken, als Grundlage der Einteilung der Proteïne deren Gehalt an einzelnen Bausteinen zu wählen. Wir werden bald kennen lernen, daß die Eiweißkörper im wesentlichen aus Aminosäuren aufgebaut sind. Diese sind sehr verschiedenartig. Wir unterscheiden Monoaminosäuren und Diaminosäuren. Das Mengenverhältnis dieser beiden Gruppen von Aminosäuren ist bei den verschiedenen Eiweißkörpern ein recht verschiedenes. Wir kennen Eiweißkörper, wie z. B. die Seide, das Elastin etc., die fast nur aus Monoaminosäuren bestehen, während die Diaminosäuren völlig in den Hintergrund treten. Andrerseits besitzen wir in den Protaminen Körper, welche fast ausschließlich aus Diaminosäuren bestehen. Zwischen diesen beiden Gruppen existieren mancherlei Übergänge,

so besitzen die Histone mehr Diaminosäuren als die genannten, an Monoaminosäuren reichen Eiweißarten, dagegen weniger als die Protamine. Die gewöhnlichen Eiweißkörper, die Albumine, die Globuline etc. schieben sich zwischen die Gruppe der Seide, des Elastins etc. und der der Histone ein. Wir kommen auf Grund dieser Überlegungen auf folgende Abgrenzung:

1. Eiweißkörper mit wenig Diaminosäuren (unter 10%) (Elastin, Seide etc.).

2. Eiweißkörper mit zirka 10—15% Diaminosäuren (Serumalbumin, Serumglobulin, Kaseïn etc.).

3. Eiweißkörper mit 20—30% Diaminosäuren (Histon aus der Thymusdrüse).

4. Eiweißkörper mit viel Diaminosäuren (bis 80 und mehr Prozent) (Protamine: Salmin, Clupeïn etc.).

Einstweilen sind unsere Kenntnisse viel zu gering, um auf dieser Grundlage eine Einteilung aller Proteïne durchzuführen. Auch lassen sich die Grenzen zwischen den einzelnen Gruppen von Eiweißkörpern nicht scharf genug ziehen. Es existieren von Gruppe zu Gruppe alle Übergänge. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß auch in den Geweben eine Umwandlung von Eiweißkörpern der einen Gruppe in die einer anderen vorkommt. Mit einem Beispiel eines derartigen Überganges hat uns *Fr. Miescher*[1]) bekannt gemacht. Bekanntlich vollzieht der Lachs sein Brutgeschäft im Süßwasser und wandert vom Meer aus in die Flüsse hinein. Während des ganzen mehrere Monate dauernden Aufenthaltes in diesen nimmt er keine Nahrung zu sich. Bei seinem Einzuge in das Süßwasser besitzt er mächtige Muskelmassen. Er braucht sie auch zur Überwindung der starken Strömung. Seine Geschlechtsorgane — Hoden und Ovarien — sind noch recht unentwickelt. Allmählich sieht man den großen Seitenrumpfmuskel mehr und mehr schwinden und gleichzeitig die Geschlechtsorgane mächtig anwachsen. Es besteht kein Zweifel, daß letztere aus Material, das den Muskeln entstammt, aufgebaut werden. Nun enthält der reife Hoden eine an Diaminosäuren sehr reiche Eiweißart, das Salmin. Im unreifen Hoden tritt es noch in den Hintergrund. Er enthält hauptsächlich einen histonartigen Eiweißkörper. Im Muskel selbst dürften Histone in großen Mengen kaum vorkommen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß das Muskeleiweiß des Lachses durch Abspaltung von Monoaminosäuren an Diaminosäuren angereichert und über die Zwischenstufe der Histone in das Protamin übergeführt wird. Es ist für unsere ganzen Kenntnisse des Eiweißstoffwechsels in den Geweben von höchstem Interesse, derartige Beziehungen weiter zu verfolgen.

Es besteht kein Zweifel, daß wir in absehbarer Zeit die Eiweißkörper nach chemischen Merkmalen charakterisieren können. Zunächst werden wir einen Anhaltspunkt aus den an ihrem Aufbau beteiligten Aminosäuren gewinnen, und schließlich werden auch stereochemische Betrachtungsweisen

---

[1]) Die histochemischen und physiologischen Arbeiten von *Friedrich Miescher*. Bd. II. F. C. W. Vogel. Leipzig 1897.

den Ausschlag geben. Vorläufig sind wir auf mehr physikalische Unterscheidungsmerkmale angewiesen. Während sich auch mit diesen Hilfsmitteln, wie Löslichkeit in Wasser, in Salzlösungen etc., manche Eiweißkörper recht gut abgrenzen lassen, ist dies für viele nicht der Fall.

Die große Zahl der Eiweißkörper wird zunächst in zwei Gruppen eingeteilt. Man unterscheidet 1. die einfachen Eiweißkörper und 2. die zusammengesetzten Proteïne, auch Proteïde genannt. Zur ersteren sind zwei verschiedenartige Abteilungen zu rechnen. Einmal die eigentlichen Eiweißkörper und dann die sogenannten Albuminoide. Zu den eigentlichen Proteïnen gehören *a)* die Albumine (Serumalbumin, Eieralbumin, Laktalbumin); *b)* die Globuline (Serumglobulin, Eierglobulin, Laktoglobulin, die Zellglobuline); *c)* die Pflanzenglobuline und -Vitelline; *d)* das Fibrinogen; *e)* das Myosin; *f)* phosphorhaltige Eiweißkörper, die sogenannten Nukleoalbumine (Kaseïn, Vitelline, Nukleoalbumine des Zellprotoplasmas); *g)* die Histone; *h)* die Protamine. Während diese einzelnen Gruppen, wie wir bald sehen werden, ziemlich gut abgrenzbar sind, enthalten die nun folgenden, ebenfalls zur Gruppe der einfachen Proteïne gehörenden Eiweißarten mehr nach morphologischen Gesichtspunkten abgegrenzte Produkte. Es gehören zu den Albuminoiden: *a)* das Kollagen; *b)* das Keratin (aus Haaren, Federn, Horn etc.); *c)* das Elastin; *d)* das Fibroin aus Seide; *e)* das Spongin, Konchiolin; *f)* das Amyloid; *g)* das Albumoid und endlich hat man hier auch die Melanine untergebracht.

Zu der zweiten Hauptgruppe, zu den zusammengesetzten Proteïnen, den Proteïden, gehören die Nukleoproteïde, ferner das Hämoglobin und die Glykoproteïde.

Wir werden im folgenden nur insoweit auf die einzelnen Eiweißkörper eingehen, als es für die späteren Erörterungen notwendig ist und verweisen bezüglich der genaueren Beschreibung und Aufzählung der einzelnen Eiweißkörper auf die vorliegenden Monographien.[1])

Wenden wir uns zunächst zu den einfachen Eiweißkörpern, zu den Proteïnen im engeren Sinne. Eine recht gut charakterisierte Gruppe

---

[1]) Eine ausführliche Darstellung der einzelnen Eiweißarten findet sich bei *Otto Cohnheim:* Chemie der Eiweißkörper. 2. Auflage. Friedrich Vieweg & Sohn. Braunschweig 1904. Wir folgen in der Einteilung der Eiweißkörper im großen und ganzen der von *Cohnheim* gewählten. Es ließen sich leicht andere Gruppen zusammenfassen und vielleicht jetzt schon die Zusammensetzung von Aminosäuren zum Teil als Grundlage eines Einteilungsprinzipes wählen. Um Mißverständnisse zu vermeiden, schließen wir uns vorläufig der alten Gruppierung an. — Einige Pflanzeneiweißstoffe finden sich zusammengestellt bei *Viktor Grießmayer:* Die Proteïde der Getreidearten, Hülsenfrüchte und Ölsamen sowie einiger Steinfrüchte. Karl Winter. Heidelberg 1897. — Es sei ferner auf die Monographien von *Leo Morochowetz* hingewiesen: Das Globulin des Blutfarbstoffes und der Linse des Auges. Chromo- und Lentoglobin. Le Physiologiste Russe. Nr. 41—47. 1903, und Imprimerie de l'Université impériale. Moscou 1904, und Das Globulin des Eiweißes und des Blutserums. Ovo- und Seroglobulin. Le Physiologiste Russe. Nr. 48—60. 1904, und Imprimerie de l'Université impériale. Moscou 1905. — Vgl. auch *F. Hofmeister:* Über Bau und Gruppierung der Eiweißkörper. Ergebnisse der Physiologie. (Asher & Spiro.) Jg. **1**. S. 759. 1902.

von Proteïnen sind die Albumine und die Globuline. Sie finden sich meistens nebeneinander, so im Blutserum, in der Milch und im Eiereiweiß. Die Albumine sind in salzfreiem Wasser löslich. Wird Blutserum auf den Dialysator gebracht und gegen destilliertes Wasser dialysiert, so wird nach einiger Zeit eine Fällung bemerkbar. Sie rührt von dem Globulin her, das zu seiner Lösung der Neutralsalze bedarf. In dem Maße, wie diese wegdiffundieren, fällt es aus. Das Albumin hingegen bleibt gelöst. Es ist auch in verdünnten Salzlösungen, in Säuren und in Alkalien löslich. Die reinen Lösungen der Albumine sind neutral. Die Albumine unterscheiden sich von den Globulinen auch durch ihr Verhalten beim Aussalzen. Sie fallen nicht beim Sättigen ihrer Lösungen mit Kochsalz bei neutraler Reaktion. Auch Sättigen mit Magnesiumsulfat bewirkt keine Fällung. Auch durch Halbsättigung ihrer Lösungen mit Ammonsulfat werden die Albumine nicht gefällt. Bei saurer Reaktion hingegen fallen sie beim Sättigen mit Kochsalz oder mit Magnesiumsulfat. Die Albumine sind, wie wir schon erwähnt haben, in Kristallform erhalten worden.

Die Globuline sind in reinem Wasser und in verdünnten Säuren unlöslich, dagegen löslich in verdünnten Alkalien und in Neutralsalzlösungen. Sie lassen sich durch Verdünnen ihrer Lösung mit Wasser ausfällen und ebenso durch Ansäuern. Es genügt, Kohlensäure durch ihre Lösung zu leiten. Die Globuline werden auffallend leicht denaturiert. Sie sind nur ganz frisch gefällt wieder löslich. Die Globuline verhalten sich wie Säuren und reagieren auch auf Lackmus sauer. Sie fallen durch Halbsättigung ihrer Lösung mit Ammonsulfat. Die Globuline sind sehr weit verbreitet. Am besten bekannt sind das Serumglobulin, das Milch- und Eierglobulin. Es ist wahrscheinlich, daß noch andere, einstweilen als besondere Gruppen angeführte Eiweißkörper in sehr nahen Beziehungen zu den Globulinen stehen. Globulinartige Eiweißkörper sind namentlich aus verschiedenen Organen gewonnen worden. Hierher wird auch das Thyreoglobulin[1]) gerechnet, das durch den Gehalt an Jod ausgezeichnet ist.

Als besondere Gruppe sind die aus Pflanzensamen dargestellten globulinartigen Proteïne aufgeführt worden. Sie finden sich als Reservestoffe in den Samen, zum Teil in großen Massen und sind sehr leicht zugänglich.[2]) Zum Teil sind sie, wie bereits erwähnt, im kristallisierten Zustand beobachtet und auch dargestellt worden. Am besten bekannt ist das aus verschiedenen Samen darstellbare Edestin, das bei 60° in 5%iger Kochsalzlösung löslich und daraus in Kristallform zu erhalten ist. Diese Pflanzeneiweißkörper reagieren alle sauer und sind in reinem Wasser unlöslich, dagegen lösen sie sich in Salzlösungen, können jedoch durch Verdünnen und Ansäuern aus ihren Lösungen wieder ausgefällt werden.

---

[1]) *A. Oswald:* Die Eiweißkörper der Schilddrüse. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **27.** 14. 1899. — Zur Kenntnis des Thyreoglobulins. Ebenda. **32.** 121. 1901.

[2]) Vgl. *H. Ritthausen:* Die Eiweißkörper der Getreidearten, Hülsenfrüchte und Ölsamen. Bonn 1872.

Ganz willkürlich werden zu dieser Gruppe auch die sehr wenig exakt bearbeiteten Phytovitelline, auch Pflanzenkaseïn genannten, aus Pflanzen gewonnenen Proteïne hinzugerechnet. Sie enthalten zum Teil Phosphor und wären somit eher den Nukleoalbuminen zuzuzählen. Es ist noch unentschieden, ob der Phosphorgehalt diesen Proteïnen wirklich zugehört, oder aber nur als Verunreinigung aufzufassen ist. Letztere Vermutung ist um so mehr berechtigt, als die Darstellungsweise dieser Eiweißarten eine sehr rohe und eine Reinigung bis jetzt nicht versucht worden ist. Hierher gehören die Reserveeiweißstoffe, die in den Samen der Getreidearten aufgestapelt sind. Diese Eiweißstoffe sind zum Teil in Alkohol löslich. Unlöslich ist das Glutenkaseïn des Weizens, das Legumin der Hülsenfrüchte, das Konglutin der Lupinen, Mandeln, Nüsse etc., löslich ist das Gliadin, das in den Samen des Weizens, des Roggens, der Gerste und des Hafers aufgefunden worden ist. Im Mais findet sich ebenfalls ein in Alkohol löslicher Eiweißkörper, das Zeïn. Diese Gruppe von alkohollöslichen Eiweißstoffen aus Pflanzensamen ist insofern charakterisiert, als ihnen ein sonst fast allen Eiweißkörpern zukommendes Spaltprodukt, das Lysin, fehlt.

Besser abgegrenzt ist die Gruppe des Fibrinogens und des Fibrins. Wir werden später[1]) ausführlicher auf diese Proteïne eingehen. Sie haben mit dem Kaseïn und dem Myosin gemein, daß sie unter der Einwirkung eines bestimmten Fermentes gerinnen, d. h. in den festen Aggregatzustand übergehen. Die Gerinnung ist nicht identisch mit der Koagulation. Die geronnenen Eiweißkörper sind allerdings in Wasser- und Salzlösungen unlöslich geworden, sie können jedoch durch Erhitzen oder Übergießen mit Alkohol usw. noch koaguliert, d. h. völlig denaturiert werden. Das Fibrinogen findet sich im Blutplasma aller Wirbeltiere. Es wird unter Einwirkung eines Fermentes in Fibrin übergeführt. Auf dieser Erscheinung beruht das Gerinnen des Blutes, das bekanntlich normalerweise nur eintritt, wenn dieses die Gefäße verlassen hat. Wir werden später sehen, daß dieser Prozeß ein sehr komplizierter und in all seinen Einzelheiten noch nicht ganz aufgeklärter ist.

Ganz ähnlich wie das Fibrinogen verhält sich das Myosin, das sich in den Sarkolemmschläuchen der quergestreiften Muskeln in gelöstem Zustande vorfindet. Seine Gerinnung ist die Ursache der Totenstarre. Es ist nicht bekannt, worauf das Gerinnen der Muskeleiweißkörper beruht. In Analogie mit der Fibrinbildung hat man eine Fermentwirkung angenommen, ohne daß es bis jetzt gelungen wäre, einen exakten Beweis für das Vorkommen eines solchen Fermentes zu erbringen. Es darf nicht unerwähnt bleiben, daß neben dem Myosin noch andere Eiweißkörper, so u. a. das Myogen[2]) beschrieben worden sind. Es ist schwer, zu entschei-

---

[1]) Vgl. die Vorlesung über Blut.

[2]) *Otto v. Fürth*: Zur Gewebschemie des Muskels. Ergebnisse der Physiologie. (Asher & Spiro.) Jg. 1. Abt. 1. S. 110. 1902.

den, ob diese Proteïne nun wirklich als wohl charakterisierte Eiweißkörper vom Myosin abzutrennen sind, oder aber, ob nicht vielmehr derselbe Eiweißkörper in verschiedenen Zuständen vorliegt. Wir haben gesehen, daß viele Eiweißkörper, und zu diesen gehört offenbar auch das Myosin, außerordentlich leicht denaturiert werden. Diese Produkte erhalten dann natürlich ganz andere Eigenschaften und können den Eindruck eines eigenartigen Proteïns erwecken. Wir begehen vorläufig keinen Fehler, wenn wir einfach von Muskeleiweiß sprechen. Übrigens finden sich auch in den glatten Muskeln derartige Eiweißkörper. Auch in den übrigen Organen müssen ähnliche Proteïne vorhanden sein, denn sie zeigen ebenfalls die Erscheinung der Totenstarre. Diese löst sich bekanntlich nach einiger Zeit wieder. Es ist noch unklar, worauf dieser Prozeß beruht.

Wir kommen jetzt zu einer Gruppe von Proteïnen, die als einziges gemeinsames Merkmal einen Gehalt von Phosphor aufweist. Im übrigen sind der Gruppe der Nukleoalbumine sehr heterogene Proteïne zugeteilt worden. Sie haben als weiteres gemeinsames Merkmal, daß bei ihrer Verdauung mit Pepsin-Salzsäure zwar der größte Teil in Lösung geht, stets jedoch der phosphorhaltige Komplex abgespalten und als zunächst unlöslicher Teil abgeschieden wird. Er geht später wieder in Lösung. Dieser Komplex ist von *Kossel*[1]) Paranukleïn, von *Hammarsten*[2]) Pseudonukleïn genannt worden. Es ist vorläufig ganz willkürlich, die Nukleoalbumine den einfachen Eiweißkörpern zuzuzählen. Man kann sie mit dem gleichen Recht als aus dem genannten Komplex und einem einfachen Eiweißkörper zusammengesetzt denken. Es waren mehr didaktische Gründe, die bei der Einteilung an diese Stelle ausschlaggebend waren. Die Nukleoalbumine sind sehr oft mit den Nukleoproteïden zusammengeworfen worden, weil sie beide Phosphor enthalten. Die letzteren unterscheiden sich jedoch von den ersteren sehr scharf durch ihren Gehalt an Purinbasen, Pyrimidinderivaten und an Pentosen. *O. Cohnheim*[3]) schlägt, um weiteren Verwechslungen vorzubeugen, den Namen Phosphoglobulin vor. Es gehören zu dieser Gruppe das Kaseïn, das Vitellin und eine Reihe von Zellnukleoalbuminen. Es ist möglich, daß auch das Legumin und das sog. Pflanzenkaseïn hierher zu rechnen sind. Die Nukleoalbumine sind durchwegs ausgesprochene Säuren. Sie sind in reinem Zustande in Wasser unlöslich. Sehr leicht löslich sind dagegen ihre Salze mit Alkalien und Ammoniak. Durch Säuren werden sie gefällt. Es gelingt nicht, durch Kochen der Lösung der Salze Koagulation herbeizuführen.

Wir werden an anderer Stelle ausführlicher auf das Kaseïn und seine Verdauung einzugehen haben. Hier sei nur auf sein Vorkommen in der Milch hingewiesen. Das Vitellin findet sich im Eidotter. Es ist übrigens

[1]) *A. Kossel:* Über die chemische Zusammensetzung der Zelle. Verhandl. der Berliner physiol. Gesellsch. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1891**. 181.

[2]) *Olof Hammarsten:* Zur Kenntnis der Nukleoproteïde. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **19**. 19. 1893.

[3]) *O. Cohnheim:* l. c. S. 190.

in reinem Zustande noch nie dargestellt worden. Nukleoalbumine dürften in jeder Zelle vorkommen. Vorläufig ist mit Ausnahme des Kaseïns vielleicht aus der ganzen Gruppe kein Proteïn genügend rein dargestellt. Es zeigen sich schon bei dieser Gruppe die außerordentlich großen Mängel unserer Darstellungsmethoden. Sobald wir aus einem Gemisch von verschiedenartigen unbekannten Eiweißstoffen durch Fällung und an der Hand einiger im ganzen recht zweifelhafter Reaktionen genötigt sind, ein Eiweiß für sich zu isoliren, geraten wir vorläufig auf unüberwindbare Schwierigkeiten. Die Bezeichnungen der einzelnen Eiweißkörper sind schon hier zum Teil rein morphologische, d. h. durch ihre Abstammung gegeben. Die physikalischen Eigenschaften der Eiweißsubstanzen sind natürlich sehr von dem Medium, in dem sie enthalten sind, abhängig. Wie sehr äußere Bedingungen z. B. die Koagulationstemperatur beeinflussen, läßt sich leicht zeigen, wenn man denselben Eiweißkörper in einem verschiedenen Medium gelöst untersucht.[1]) Selbstverständlich wird der oft überraschend hohe Gehalt an Salzen von einfach gefällten Eiweißkörpern auch von Einfluß auf das weitere physikalische Verhalten sein. Während wir bei den Albuminen und Globulinen mit einigem Recht von charakterisierten Eiweißkörpern sprechen, ist dies bei den letzteren Gruppen nicht mehr der Fall. Es ist sogar sehr wahrscheinlich, daß Gemische vorliegen.

Wir kommen jetzt zu Proteïnen, die durch einen relativ sehr hohen Gehalt an Diaminosäuren ausgezeichnet sind. Sie haben infolgedessen auch einen mehr oder weniger ausgesprochen basischen Charakter. Sie werden aus diesem Grunde durch Alkalien gefällt. Im Überschuß des Alkalis lösen sie sich wieder. In Säuren sind sie leicht löslich.

Hierher gehören die Histone. Sie können ebensowohl zu den einfachen Eiweißkörpern zugezählt werden, wie zu den komplizierten. Sie kommen als solche in der Natur nicht vor. Sie sind stets mit anderen Verbindungen gepaart und müssen zu ihrer Darstellung von diesen Paarlingen abgetrennt werden. Das erste Histon im engeren Sinne ist von *Kossel*[2]) aus den Blutkörperchen der Gans dargestellt worden. Am meisten untersucht worden ist das aus den Leukozyten der Thymusdrüse gewonnene Histon.[3]) Die Histone sind gewiß viel verbreiteter, als man annimmt. Sie sind in den Samenfäden der Fische enthalten und lassen sich als Vorstufe des Protamins z. B. in unreifen Lachshoden nachweisen.[4]) Von vielen Autoren wird auch das Globin, der

---

[1]) Vgl. *Emil Abderhalden* und *Otto Rostoski:* Beitrag zur Kenntnis des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 125. 1905 und *Emil Abderhalden:* Klinische Eiweißuntersuchungen. Zeitschr. f. experim. Path. u. Pharmak. **2**. 642. 1905.

[2]) *A. Kossel:* Über einen peptonartigen Bestandteil des Zellkerns. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **8**. 511. 1883/84.

[3]) *L. Lilienfeld:* Zur Chemie der Leukozyten. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **18**. 473. 1894.

[4]) Vgl. *Fr. Miescher (O. Schmiedeberg):* Physiologisch-chemische Untersuchungen über die Lachsmilch. Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **37**. 100. 1896. — Nach eigener Beobachtung enthielt ein aus Lachshoden im Anfang Oktober dargestelltes Produkt nur zirka 40% an Basen. Offenbar lag ein Gemisch von Histon und Protamin vor. Ein zweites Präparat zeigte zirka 60% Basen, während aus reifen Hoden gewonnenes Protamin zirka 80% und mehr an Basen enthielt.

eiweißartige Paarling des Hämoglobins, hierher gerechnet. Er ist auch sehr basenreich, weicht aber in seinen Reaktionen zum Teil von den gewöhnlichen Histonen ab. Er nimmt eher eine Zwischenstellung zwischen den Histonen und den gewöhnlichen Eiweißkörpern ein.

Die Histone sind namentlich von *Ivar Bang*[1]) eingehend untersucht worden. Er stellt als besonders charakteristische Reaktionen folgende auf. Die Histone werden aus ihren wässerigen Lösungen durch Ammoniak gefällt. Im Überschuß des Fällungsmittel tritt Lösung ein. Die Histone werden ferner nur bei Gegenwart von Salzen beim Kochen koaguliert. Sie geben mit Salpetersäure in der Kälte einen Niederschlag, der beim Erwärmen sich löst und beim Abkühlen wieder erscheint. Als sehr charakteristisch wird auch angeführt, daß neutrale Lösungen von Histon mit salzarmen Lösungen von Ovalbumin, Kaseïn und Serumglobulin einen Niederschlag geben. In diesem findet man angeblich auf einen Teil Histon zwei Teile Kaseïn und Serumglobulin und einen Teil Ovalbumin. Diese Reaktionen kommen übrigens nicht allen Histonen zu. Die Gruppe der Histone ist übrigens sicher wenig einheitlich. Am meisten charakteristisch ist auf alle Fälle ihr hoher Gehalt an Basen.

Eng an die Histone schließen sich die von *Fr. Miescher*[2]) in den reifen Spermatozoën des Lachses aufgefundenen Protamine an. Ihre Kenntnis ist namentlich durch die Untersuchungen von *A. Kossel*[3]) sehr wesentlich gefördert worden, so daß ihre Zusammensetzung an einzelnen Bausteinen ziemlich aufgeklärt ist. *Kossel* und seine Schüler haben auch in den Spermatozoën anderer Fischarten Protamine aufgefunden. Sie sind zwar untereinander sehr ähnlich, jedoch nicht identisch, wie ihr Gehalt an Mono- und Diaminosäuren zeigt. Die Gruppe der Protamine ist recht gut charakterisiert. Sie besitzen vor allem einen sehr hohen Gehalt an Basen. Man findet bei der Spaltung der Protamine hauptsächlich Arginin. Seine Menge schwankt je nach der Herkunft des Protamins von 58—84%. Neben den Diaminosäuren finden sich jedoch, wie wir später sehen werden,

---

[1]) *Ivar Bang:* Studien über Histon. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **27**. 463. 1897. — Vgl. auch Bemerkungen über das Nukleohiston. Ebenda. **30**. 508. 1900. — Chemische Untersuchungen der lymphatischen Organe. *Hofmeisters* Beiträge. **4**. 115, 331 und 362. 1903.

[2]) *Fr. Miescher:* Die Spermatozoën einiger Wirbeltiere. Verhandl. d. naturforschenden Gesellsch. zu Basel. **6**. 138. 1874. — Vgl. auch *J. Piccard:* Über Protamin, Guanin und Sarkin, als Bestandteile des Lachsspermas. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **7**. 1714. 1874 und *Fr. Mieschers* gesammelte Werke l. c.

[3]) *A. Kossel:* Über die basischen Stoffe des Zellkerns. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **22**. 176. 1896. — Über die Konstitution der einfachen Eiweißstoffe. Ebenda. **25**. 165. 1898. — Weitere Mitteilungen über die Protamine. Ebenda. **26**. 588. 1899. — Über den gegenwärtigen Stand der Eiweißchemie. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **34**. 3214. 1901. — Zur Kenntnis des Salmins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **40**. 311. 1903/04. — Ferner *A. Kossel* und *A. Mathews:* Zur Kenntnis der Trypsinwirkung. Ebenda. **25**. 191. 1898. — *A. Kossel* und *F. Kutscher:* Beiträge zur Kenntnis der Eiweißkörper. Ebenda. **31**. 165. 1900. — *A. Kossel* und *H. D. Dakin:* Beiträge zum System der einfachsten Eiweißkörper. Ebenda. **40**. 565. 1903/04.

auch Monoaminosäuren. Es wäre willkürlich und einstweilen unbegründet, wenn wir den Protaminen unter den Eiweißsubstanzen eine Sonderstellung einräumen würden. Sie stehen mit den übrigen Proteïnen durch alle Übergänge in engster Verbindung und stammen, wie wir bereits erwähnt haben, in letzter Linie von diesen ab. Sie als einfachste Eiweißkörper aufzufassen liegt gleichfalls kein Grund vor. Wenn auch bei den Protaminen das eine Spaltungsprodukt, das Arginin, in sehr großer Menge vorhanden ist, so darf andrerseits nicht vergessen werden, daß die übrigen Aminosäuren nicht fehlen und der Aufbau des Protamins ein ebenso komplizierter sein kann, wie bei den übrigen Eiweißkörpern.

Die Protamine lassen sich reinigen und das ist ein sehr großer Vorzug ihrer Gewinnung. Die freien Protamine sind schwer rein darzustellen. Am besten gewinnt man sie als Sulfat und führt diese in das Chlorid über. Dieses läßt sich in methylalkoholischer Lösung mit Platinchlorid fällen. *M. Goto* [1]) hat derartige Platinsalze analysiert und gibt folgende Analysenzahlen:

Art	C	H	N	Pt	Cl	O
	Prozent					
Salmin (vom Lachs)	22·96	4·32	14·83	24·73	26·56	6·7
Clupein (vom Hering) . . .	22·81	4·30	12·59	24·64	26·57	9·09
Scombrin (von der Makrele) .	23·49	4·75	13·57	24·09	25·99	8·11
Sturin (vom Stör)	24·32	4·49	14·20	23·10	25·42	8·47

Schwefel ist in den Protaminen bis jetzt noch nicht aufgefunden worden und dürfte ihnen wohl fehlen. Über die Molekulargröße der Protamine ist bis jetzt nur soviel bekannt, daß kein Grund vorliegt, für sie eine kleinere anzunehmen als für die übrigen Proteïne. Die Protamine lassen sich durch Erhitzen nicht koagulieren. Während die gewöhnlichen Proteïne durch die Alkaloidreagentien (z. B. Phosphorwolframsäure) nur bei saurer, die Histone auch bei neutraler Reaktion gefällt werden, fallen die Protamine auch bei alkalischer Reaktion. Die Protamine sind durch Ammonsulfat und durch Kochsalz aussalzbar.

Die Protamine zeigen toxische Eigenschaften.[2]) Von Salmin, Scombrin und Clupein genügen 15—18 *mg* und vom Sturin 20—25 *mg* pro Kilogramm Körpergewicht, um einen Hund zu töten. Es ist noch unentschieden, ob diese Giftwirkung den Protaminen selbst zukommt oder aber einer Beimengung.

Außer den angeführten Protaminen ist in neuerer Zeit noch das vom Seehasen (Cyclopterus lumpus), Cyclopterin[3]) genannt, untersucht worden, ferner das Protamin aus den Hoden des Scherg (Acipenser stel-

[1]) *M. Goto:* Über die Protamine. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **37**. 94. 1902.

[2]) *W. H. Thompson:* Die physiologische Wirkung der Protamine und ihrer Spaltungsprodukte. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **29**. 1. 1900.

[3]) *N. Morkowin:* Ein Beitrag zur Kenntnis der Protamine. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **28**. 313. 1899.

latus), Acipenserin[1]) genannt. Ferner sind aus Karpfensperma (Cyprinus carpio) zwei Protamine, als Cyprinin α und β [2]) bezeichnet, dargestellt worden. Protamin enthält auch das Sperma der Bachforelle (Salmo fario), des Schnäpsels (Coregonus oxyrhynchus), des Wels (Silurus glanis) und des Hechtes (Esox lucius).[3]) Im übrigen Tierreich sind bis jetzt Protamine mit Sicherheit nicht aufgefunden worden. Die Bedeutung der Protamine ist bis jetzt nicht klar.

An die eben besprochenen Proteïne schließt sich eine Gruppe von Eiweißkörpern an, die sich nach ihrer biologischen Bedeutung wesentlich von den bis jetzt besprochenen unterscheidet. Ihre gemeinsame Funktion ist es auch hauptsächlich, die diese sonst recht heterogenen Stoffe zu einer Gruppe, Albuminoide genannt, zusammengeführt hat. Sie bilden die Gerüstsubstanz der tierischen Gewebe. In dem Zellprotoplasma und in den Gewebsflüssigkeiten finden sie sich nicht. Wir werden später sehen, daß dieser ihrer Bedeutung, soweit unsere Kenntnisse reichen, auch ihr ganzer Aufbau entspricht. Sie sind nicht als Nahrungsstoffe im engeren Sinne aufzufassen und nehmen offenbar auch am intermediären Stoffwechsel nur einen geringen Anteil. Dementsprechend sind sie im allgemeinen auch schwer verdaulich und zum Teil gegen die Verdauungsfermente gänzlich resistent. Die Albuminoide spielen im Tierkörper dieselbe Rolle wie bestimmte höhere Kohlehydrate, z. B. die Zellulose, im Pflanzenreich. Sie sind alle unlöslich in Wasser und in Salzlösungen. Sie werden auch von verdünnten Säuren und Alkalien nur schwer angegriffen. Von einer Reinigung der Albuminoide kann kaum die Rede sein. Sie gelangen meist so zur Untersuchung, wie sie sich in der Natur vorgebildet finden. Man nimmt ganz willkürlich an, daß sie ein chemisches Individuum vorstellen.

Eine Sonderstellung unter den Albuminoiden nimmt das Kollagen ein. Es bildet die Grundsubstanz der Knochen und des Knorpels und baut die Fibrillen des Bindegewebes auf. Es läßt sich aus diesen Geweben durch Kochen mit Wasser extrahieren. Man nennt das in Lösung gehende Produkt Leim, auch Glutin oder Gelatine. Das Kollagen ist im Gegensatz zu den übrigen Proteïnen in warmem Wasser löslich und erstarrt in der Kälte. Es ist nach mehreren Beobachtungen keine einheitliche Substanz und dürfte bei verschiedenen Tierarten und in verschiedenen Organen ein verschiedenes sein. Worauf die Leimbildung beruht, ist noch wenig erforscht. Vielleicht handelt es sich um eine hydrolytische Spaltung.

Eine weitere Gruppe von Albuminoidsubstanzen werden unter dem Namen Keratine zusammengefaßt. Sie bilden die sog. Hornsubstanzen und finden sich als solche in den Haaren, Federn, Nägeln, Hufen, Hörnern etc. Auch das Neurokeratin, das einen Teil der Scheide der markhaltigen Nerven bildet, wird hierher gerechnet. Die Keratine sind durch ihre Un-

---

[1]) *D. Kurajeff:* Über die Protamine aus den Spermatozoën des Acipenser stellatus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **32**. 197. 1901.

[2]) *A. Kossel* und *H. D. Dakin:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **40**. 565. 1903. l. c.

[3]) Vgl. *A. Kossel:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **22**. 176. 1896. l. c.

löslichkeit in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien ausgezeichnet. Auffallend ist ihr hoher Schwefelgehalt. In sehr nahe Beziehung zu den Keratinen wird auch das Ovokeratin, die Schalenhaut der Eier vieler Tiere gebracht. Auch das Gorgonin, das die Grundsubstanz des Achsenskelettes der Koralle Gorgonia Cavolini bildet, wird hierher gerechnet. Es ist durch den Gehalt an Jod ausgezeichnet.

Eine Gruppe für sich bilden die Elastinsubstanzen, die am Aufbau der elastischen Gewebe hervorragenden Anteil nehmen. Das Elastin wird gewöhnlich aus dem Ligamentum nuchae des Ochsen dargestellt.

Von den Albuminoiden am eingehendsten untersucht ist das Fibroin, das von einer leimgebenden Substanz umsponnen, die Fäden der Seidenraupe darstellt. Es ist durch einen sehr niedrigen Gehalt an Diaminosäuren ausgezeichnet. Wir werden auf das Fibroin noch zurückkommen.

Von Albuminoiden seien noch angeführt das Spongin, das Gerüst der Badeschwämme, und das Konchiolin, die Grundsubstanz des Skelettes der Muscheln. Auch das Amyloid, dessen Gehalt an Chondroitinschwefelsäure wir bereits erwähnt haben, wird zu dieser Gruppe gezählt. Es findet sich nur unter pathologischen Verhältnissen. Einesteils kommt es in Form von einzelnen Körnern, als sog. Corpora amylacea, z. B. im Gehirn vor, dann aber als massenhafte Einlagerungen in das Parenchym vieler Organe. Man spricht dann geradezu von einer amyloiden Entartung. Seine Bildung ist noch wenig aufgeklärt.

Schließlich müssen wir noch der Gruppe der Albumoide gedenken. Sie umschließt die verschiedenartigsten Eiweißsubstanzen, über deren Aufbau noch gar nichts bekannt ist. Es gehören hierhin die Membranae propriae vieler Drüsen, das Sarkolemm, das Osseoalbumoid und Chondroalbumoid, das Albumoid der Linse, die Grundsubstanz der Chorda dorsalis, das Ichthylepidin, das in den Fischschuppen enthalten ist, die Hornschicht des Muskelmagens der Vögel, das Retikulin, das das retikuläre Gewebe der Darmmukosa bildet, und manche ähnliche Substanzen mehr.

Es ist vorläufig ganz unmöglich, irgend welche exaktere Angaben über die einzelnen Vertreter dieser Gruppe der Albuminoide zu machen. Der Umstand, daß sie zum Teil schwer zugänglich sind und vor allem sich schwer reinigen lassen, hat bis jetzt eine exakte Durchforschung dieses Gebietes unmöglich gemacht. Man hat sich meistens begnügt, das physikalische Verhalten einzelner Proteïne dieser Gruppe und namentlich das Verhalten gegen die proteolytischen Fermente festzustellen. Ihre Unverdaulichkeit resp. Schwerverdaulichkeit ermöglicht es, wenigstens die gewöhnlichen Proteïne zu entfernen. Der enorme Reichtum an Eiweißsubstanzen nicht nur der Zellen selbst, sondern auch der Grund- und Gerüstsubstanzen gibt dem tierischen gegenüber dem pflanzlichen sein eigenartiges Gepräge. Wie bei den Pflanzen durch die mannigfaltigsten Kombinationen der einzelnen Kohlehydrate die verschiedenartigsten Polysaccharide hervorgehen können, so erzeugt der tierische Organismus aus den zum Teil recht wenig mannigfaltigen Proteïnen seiner Nahrung — es sei an die der

Milch erinnert — all die zahlreichen Eiweißarten seiner Zellen und Gewebe. Gerade die Gruppe der Albuminoide und Albumoide zeigt, wie der tierische Organismus die Proteïne zu den mannigfaltigsten Funktionen heranzieht und sie diesen anpaßt.

Wir kommen nun zur Besprechung der Proteïde, der zusammengesetzten Eiweißstoffe. Wir können uns kurz fassen, weil das Hauptinteresse bei der Betrachtung der Proteïde dem nicht eiweißartigen Paarling sich zuwendet und auf diesen an anderer Stelle eingegangen wird. Es gehört in diese Gruppe die große Zahl von Nukleoproteïden. Sie bestehen aus Eiweiß und Nukleïnsäure. Das erstere kann verschiedenen der angeführten Gruppen von Proteïnen angehören. Man kennt Verbindungen von Nukleïnsäuren mit Histon und mit Protamin. Es ist fraglich, ob nicht noch andere Proteïne am Aufbau der Nukleoproteïde beteiligt sind. Es darf nicht verschwiegen werden, daß die Existenz von Nukleoproteïden bezweifelt worden ist.[1]) Die Nukleïnsäure hat nämlich die Eigenschaft, Eiweiß in saurer Lösung auszufällen. Bei der Darstellung der Nukleoproteïde geht man nun so vor, daß man die betreffenden Organe z. B. mit Wasser extrahiert. Durch Zugabe von Säuren, meistens Essigsäure wird dann aus dem Extrakt das Nukleoproteïd gefällt. Man kann sich vorstellen, daß im Extrakte Nukleïnsäure z. B. als Natriumsalz neben Eiweiß vorhanden ist. Durch das Ansäuren wird die Nukleïnsäure frei und fällt nun das gelöste Eiweiß. Man kann in der Tat durch Zusammenbringen von Eiweiß und Nukleïnsäure Niederschläge erzeugen, welche den Nukleoproteïden sehr ähnlich sind. Es ist jedoch gelungen, Nukleoproteïde auch durch Aussalzen zu gewinnen.[2]) Es ist dadurch wahrscheinlich gemacht, daß tatsächlich Nukleoproteïde als solche in den Organen enthalten sind.

Über die Art der Bindung zwischen der Nukleïnsäure und dem Eiweiß ist man noch nicht im klaren. Es scheint, daß verschiedene Bindungsarten vorliegen. Es gelingt z. B., aus dem Nukleohiston der Thymusdrüsen das Histon durch 0·8%ige Salzsäure in Freiheit zu setzen. Andrerseits zerfällt z. B. das Pankreasproteïd bei neutraler Reaktion beim Kochen in Eiweiß und Nuklein. Die Verhältnisse liegen überhaupt nicht so einfach, wie man nach dem Namen Nukleoproteïd vermuten könnte. Es scheint nicht einfach eine Verbindung von Nukleïnsäure und Eiweiß vorzuliegen. Wird nämlich ein Nukleoproteïd gespalten, so erhält man allerdings Eiweiß, z. B. Histon. Das andere Produkt ist hingegen nicht eine Nukleïnsäure, sondern eine Verbindung derselben mit Eiweiß. Man nennt sie Nukleïn. Dieses zerfällt bei weiterer Spaltung in Eiweiß und Nukleïnsäure.

Die Nukleoproteïde sind alle in Wasser und Salzlösungen löslich. Sehr leicht löslich sind sie in Alkalien. Sie haben ausgesprochen sauren Cha-

[1]) *Ivar Bang:* Bemerkungen über das Nukleohiston. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **30**. 508. 1900. — *T. B. Osborne* und *Isaac F. Harris:* Die Nukleïnsäure des Weizenembryos. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **36**. 85. 1902.

[2]) *F. Malengreau:* La Cellule. **17**. 339. 1900. — *W. Huiskamp:* Über die Eiweißkörper der Thymusdrüse. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **32**. 145. 1901. — Beiträge zur Kenntnis des Thymushistons. Ebenda. **39**. 55. 1903.

rakter. Durch Säuren werden sie gefällt. Bei einem Überschuß des Fällungsmittels tritt wieder Lösung ein. Die Nukleoproteïde lassen sich aussalzen, auch werden sie durch Hitze und andere Mittel denaturiert. Werden Nukleoproteïde mit Pepsinsalzsäure verdaut, so fällt das Nukleïn aus, während der abgespaltene Eiweißkomponent in gewöhnlicher Weise vom Ferment gelöst wird. Dieses eigentümliche Verhalten hatte bereits der Entdecker der Nukleïne *Fr. Miescher*[1]) beobachtet. Die Nukleïne selbst werden von Pepsinsalzsäure nur schwer gelöst, dagegen leichter von Trypsin. Sie sind sehr schwer rein darzustellen und sind vielleicht in reinem Zustand noch nie beobachtet worden.

Die Nukleoproteïde enthalten sehr oft Eisen und in dieser Bindung dürfte außer dem Hämoglobin der Hauptteil des Eisens im Organismus enthalten sein. Sie fehlen keiner Zelle, und zwar finden sie sich im Zellkern. *Miescher* hat sie in den Kernen der Eiterkörperchen zuerst beobachtet. Sie sind bald darauf auch aus den Kernen der Vogel- und Schlangenblutkörperchen isoliert worden. Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß versucht worden ist, auch die Fermente als Nukleoproteïde aufzufassen. *Fr. Miescher* hat durch seine Entdeckung des Nukleïns und damit der Nukleoproteïde unsere Kenntnisse der Kernsubstanzen ganz wesentlich erweitert. Es ist durch den Nachweis, daß keinem Zellkerne, sei es der Pflanzen-, sei es der Tierwelt, Nukleoproteïde fehlen, ein weiteres Bindeglied zwischen diesen beiden Reichen geschaffen worden. Wir dürfen uns andrerseits nicht darüber hinwegtäuschen, daß wir in der Tat über die biologische Funktion dieser Verbindungen nichts wissen. Sie sind in den Vordergrund unseres Interesses getreten, weil sie die auffallendsten und am leichtesten zugänglichen Kernbestandteile sind. Es ist jedoch nicht unmöglich, daß ihnen die wichtige Bedeutung, die ihnen zugeschrieben worden ist, gar nicht zukommt. Unsere Kenntnisse des übrigen Kerninhaltes sind noch zu dürftig, um in die Geheimnisse der Kernfunktionen von diesem Gesichtspunkte aus einzudringen.

Nukleoproteïde sind aus den verschiedensten Organen dargestellt worden. So aus den Spermatozoënköpfen. Sie bestehen bei Fischen bis zu 96% aus nukleïnsaurem Protamin oder Histon. *Fr. Miescher* und *Schmiedeberg* geben für das Lachssperma folgende Zusammensetzung an: 60·50% Nukleïnsäure, 35·56% Protamin. Auch aus den Spermatozoën des Seeigels, Arbacia pustulosa, ist ein nukleïnsaures Histon gewonnen worden.[2]) Die Spermatozoën des Stieres enthalten auch ein Nukleoproteïd, das jedoch weder Protamin noch Histon, sondern ein andersartiges Proteïn enthält.[3]) Nukleoproteïde sind ferner aus der Thymusdrüse, aus den Kernen

---

[1]) *Fr. Miescher:* Über die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen. *Hoppe-Seylers* Mediz.-chem. Untersuchungen. S. 441. 1871.

[2]) *Albert Mathews:* Zur Chemie der Spermatozoën. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **23**. 399. 1897.

[3]) *Fr. Miescher:* Lachsmilch. Nach des Verfassers hinterlassenen Papieren von *O. Schmiedeberg*. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **37**. 100. 1896.

der roten Blutkörperchen von Vögeln und Reptilien, aus der Pankreasdrüse, aus dem Magensaft, aus der Schilddrüse, den Nebennieren und aus Muskeln dargestellt worden. Auch in Geschwulstbildungen sind Nukleoproteïde aufgefunden worden. Ein vielfach untersuchtes Nukleoproteïd ist das der Hefe, dessen Nukleïnsäure leicht zugänglich ist. Schließlich sei noch an das Vorkommen der Nukleoproteïde im Pflanzenreich hingewiesen.

Zur Gruppe der Proteide gehört ferner das Oxyhämoglobin. Es setzt sich zusammen aus dem Eiweißpaarling Globin und dem Hämatin. Ersterem sind wir schon bei der Besprechung der Histone begegnet. Nach den Berechnungen von *Fr. N. Schulz*[1]) enthält das Oxyhämoglobin etwa 4—5% Hämatin. Wir wissen vorläufig nicht, ob den verschiedenen Tierarten ein verschiedenes Hämoglobin zukommt, ja es ist sogar unbewiesen, ob eine und dieselbe Tierspezies ein einheitliches Hämoglobin besitzt. Die Kristallform des Hämoglobins sagt wenig aus. Auch die Untersuchung des Globinanteiles gibt vorläufig noch keine Anhaltspunkte. Genauer untersucht ist erst das Pferdehämoglobin. Eine Spaltung des Hundehämoglobins führte zu ähnlichen Zahlenwerten an einzelnen Aminosäuren. Jedenfalls scheint der zweite Komponent, das Hämatin, bei den verschiedenen Tierarten derselbe zu sein. Wir werden bei der Besprechung des Blutes ausführlicher auf das Hämatin eingehen. Auf die Rolle des Hämoglobins als Sauerstoff- und Kohlensäureüberträger kommen wir gleichfalls noch zurück.

Eine dritte den Proteïden zugezählte Gruppe bilden die Glukoproteïde. Sie bestehen aus Eiweiß und einem Kohlehydratkomplex. Wir sind ihnen bei der Besprechung der Kohlehydrate[2]) schon begegnet und haben gesehen, daß durch Hydrolyse aus den gewöhnlichen Mucinen Glukosamin und aus dem Mucin des Froschlaiches Galaktosamin gewonnen worden ist. Es sind dies die einzigen mit Sicherheit aus Glukoproteïden isolierten Kohlehydrate. Es ist übrigens sehr fraglich, ob die genannten Kohlehydrate als solche vorgebildet sind. Die ganze Gruppe der Glukoproteïde ist bis jetzt wenig sichergestellt. Während man die Nukleoproteïde und das Hämoglobin durch verhältnismäßig recht leichte Eingriffe in den Eiweißpaarling und in den nicht eiweißartigen Bestandteil trennen kann, ist dies bei den Glukoproteïden nicht der Fall. Die Kohlehydratgruppe wird erst beim Kochen mit Mineralsäuren oder durch Alkaliwirkung abgespalten. Es ist wohl möglich, daß die Glukoproteïde einfache Eiweißkörper sind, und daß sie sich von den übrigen Proteïnen nur dadurch unterscheiden, daß an ihrem Aufbau in besonders reichlicher Menge Verbindungen beteiligt sind, die zur Gruppe der Kohlehydrate hinzugehören. Es ist durchaus nicht ausgeschlossen, daß auch manche gewöhnliche Eiweißkörper in diese Klasse hineingehörende Bausteine besitzen. Wäre dies der Fall, dann hätten wir alle Übergänge von kohlehydratreichen zu kohlehydratarmen und -freien

---

[1]) *Fr. N. Schulz:* Der Eiweißkörper des Hämoglobins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **24.** 449. 1898.

[2]) Vgl. S. 21 und 36.

Proteïnen. Es ist ohne Zweifel vorläufig korrekter, den Namen Glukoproteïde so lange fallen zu lassen, bis der einwandfreie Beweis erbracht ist, daß die Kohlehydratgruppe dem Proteïn gegenüber dieselbe Stellung einnimmt, wie z. B. das Hämatin im Hämoglobin. Wir fassen aus diesem Grunde die Glukoproteïde einstweilen in weiterem Sinne als einfache Proteïne auf und stellen die kohlehydratartigen Spaltprodukte auf dieselbe Stufe wie die übrigen Bausteine des Eiweiß. Es ist auffallend und gewiß nicht ohne Bedeutung, daß gerade amidierte Zucker, d. h. Kohlehydrate, welche eine Zwischenstellung zwischen den Aminosäuren und den reinen Kohlehydraten einnehmen, am Aufbau dieser Proteïne beteiligt sind.

Es gehören in diese Gruppe eine Anzahl von Eiweißkörpern, die nach ihrem Aussehen schon ihre Zusammengehörigkeit anzeigen. Sie werden Mucine und Mucoide genannt. Sie zeichnen sich schon durch ihre elementare Zusammensetzung aus. Durch den Eintritt der sauerstoffreichen Kohlehydratgruppe wird der Kohlen- und Stickstoffgehalt herabgedrückt. Ihr Kohlehydratgehalt wird sehr verschieden angegeben. Er schwankt je nach dem Präparat von 3—37%. Es ist recht schwer, bei den Vertretern dieser Gruppe von auch nur einigermaßen reinen Produkten zu sprechen. Sie werden durch Erhitzen nicht koaguliert. Es ist dies ein Merkmal, das sie von den gewöhnlichen Proteïnen trennt. Sie lassen sich jedoch ziemlich leicht denaturieren. Sie sind auch aussalzbar. Die Mucine und Mucoide sind ausgesprochene Säuren und werden durch Säuren gefällt. In Alkalien, kohlensauren Alkalien und in Ammoniak lösen sie sich leicht.

Die Mucine finden sich sehr weit verbreitet. Sie bilden den schleimigen Charakter vieler Sekrete und werden im gesamten Respirations-[1]) und Verdauungstraktus teils von Einzelzellen (Becherzellen), teils von Schleimdrüschen, teils von größeren Drüsen wie den Speicheldrüsen abgegeben. Auch in den Gallengängen und den Harnwegen finden sich schleimbildende Drüsen. Weit verbreitet ist die Produktion von Mucinen auch bei den Wirbellosen. Es sei nur an die Schleimbildung bei den Schnecken erinnert. Am meisten untersucht ist das Mucin der Respirationswege[2]) und der Submaxillarisdrüse.[3]) Bei den Wirbellosen scheint das Mucin nicht als solches abgegeben zu werden, sondern sich erst nachträglich aus einem Mucinogen genannten Produkt zu bilden.

Es sei noch erwähnt, daß den Mucinen sehr nahe stehende Proteïne in den Ovarialkystomen, eigenartigen Geschwulstbildungen der Eierstöcke, beobachtet worden sind. Sie werden als Para- und Pseudomucin be-

---

[1]) *Friedrich Müller:* Beiträge zur Kenntnis des Mucins und einiger damit verwandter Eiweißstoffe. Zeitschr. f. Biol. **42**. 468. 1901.

[2]) *O. Hammarsten:* Über das Mucin der Submaxillarisdrüse. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **12**. 163. 1887.

[3]) *O. Hammarsten:* Studien über Mucin und mucinähnliche Substanzen. *Pflügers* Archiv. **36**. 373. 1883.

zeichnet.[1]) Letzteres unterscheidet sich von den gewöhnlichen Mucinen dadurch, daß es mit Essigsäure und selbst mit Salpetersäure aus seiner Lösung nicht gefällt wird. Das Paramucin findet sich ab und zu als gallertige Masse in Kystomen. Es nähert sich in seinem Verhalten dem Mucin, indem es mit Säuren fällt.

Den Mucinen stehen die Mucoide offenbar sehr nahe. Sie finden sich zum Teil gelöst, zum Teil nehmen sie am Aufbau der Gewebe teil. Ihre Einteilung folgt mehr morphologischen Grundsätzen als chemisch-physikalischen. Sie werden bald zu den Mucinen hinzugezählt, bald als eigene Gruppe aufgeführt. Wir wollen die wichstigsten hier anführen. Zu erwähnen sind die aus Sehnen, Knochen und Knorpeln darstellbaren Mucoide. Letzteres war namentlich Gegenstand eingehender Untersuchungen. Das Chondromucoid bildet neben Kollagen die Grundsubstanz des Knorpels. Es enthält sehr viel Schwefel und ein reduzierendes Kohlehydrat. Spaltet man das Chondromucoid, so erhält man Eiweiß und eine kohlehydrathaltige Ätherschwefelsäure, die Chondroitinschwefelsäure.[2]) Sie stellt eine kolloide Substanz dar und ist von *Schmiedeberg*[3]) und später von *A. Orgler* und *C. Neuberg*[4]) genauer untersucht worden. Durch kurzes Kochen mit Säuren zerfällt sie in Schwefelsäure und einen schwefelfreien Rest, Chondroitin genannt. Aus diesem gewinnt man durch weitere Säurewirkung ein amidiertes Polysaccharid, dessen genauere Charakterisierung noch aussteht. Die Chondroitinschwefelsäure ist übrigens nicht nur im Knorpel aufgefunden, sondern auch aus Knochen, aus dem Ligamentum nuchae und der Magenschleimhaut des Schweines isoliert worden. Vor allem findet sie sich im Amyloid, einem eigenartigen, unter pathologischen Verhältnissen in den Geweben auftretenden Proteïn. Ferner hat *K. A. H. Mörner*[5]) die Chondroitinschwefelsäure regelmäßig — etwa 0·05% — im Harn gefunden.

Zu der Gruppe der Mucoide wird ferner das im Glaskörper, in der Cornea und im Nabelstrang vorkommende, den Mucinen nahe stehende Proteïn gerechnet. Endlich gehört hierhin das aus Eiereiweiß darstellbare Ovimucoid. Es läßt sich dadurch isolieren, daß man das Globulin und Albumin koaguliert und im Filtrat das Ovimucoid mit Alkohol ausfällt. Als reduzierende Substanz läßt sich Glukosamin abspalten. Aus 100 *g* Ovimucoid hat *Steudel*[6]) 29·4 *g* Glukosamin dargestellt. Auch im Blutserum

[1]) Vgl. *O. Hammarsten:* Metalbumin und Paralbumin. Ein Beitrag zur Chemie der Kystomflüssigkeiten. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **6**. 194. 1882.

[2]) Vgl. *C. Th. Mörner:* Chemische Studien über den Trachealknorpel. Skand. Arch. f. Physiol. **1**. 210. 1889. Vgl. Vorlesung III. S. 51.

[3]) *O. Schmiedeberg:* Über die chemische Zusammensetzung des Knorpels. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **28**. 355. 1891.

[4]) *A. Orgler* und *C. Neuberg:* Über Chondroitinschwefelsäure und das Vorkommen einer Oxyaminosäure im Knorpel. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **37**. 399. 1903.

[5]) *K. A. H. Mörner:* Untersuchungen über die Proteïnstoffe und die eiweißfällenden Substanzen des normalen Menschenharns. Skand. Arch. f. Physiol. **6**. 332. 1895.

[6]) *H. Steudel:* Eine neue Methode zum Nachweis von Glukosamin und ihre Anwendung auf die Spaltungsprodukte der Mucine. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **34**. 353. 1901/02.

findet sich ein mucoidartiger Körper. *K. A. H. Mörner* beschreibt einen zu dieser Gruppe gehörenden Stoff aus Harn, ferner soll auch in der Aszitesflüssigkeit ein derartiges Produkt vorhanden sein.

Wir können uns nicht verhehlen, daß eine große Unsicherheit in dieser Gruppe von Eiweißkörpern besteht. Sichere Grundlagen fehlen. Namentlich vermissen wir eine irgendwie angestrebte Reinigung der erhaltenen Produkte — abgesehen von der Entfernung ganz grober Verunreinigungen. Die Eigenschaften der Vertreter dieser Gruppe sind allerdings solche, daß das Arbeiten mit ihnen sehr erschwert ist. Sie sind auch nur schwer in größerer Menge darzustellen. Man wird der Aufstellung neuer Mucine und Mucoide stets skeptisch gegenüberstehen müssen und besser abwarten, bis auch in dieser Gruppe die rein chemische Forschung soweit vorgedrungen ist, daß es gelingt, eine Charakterisierung von deren Vertreter vorläufig wenigstens nach ihren Abbauprodukten vorzunehmen.

Ein eigentümliches, vorläufig noch schwer einteilbares Proteïn oder wahrscheinlicher Proteïd hat *Hammarsten*[1]) aus dem Sekret der Eiweißdrüse der Weinbergschnecke (Helix pomatia) isoliert. Es enthält ein links drehendes Kohlehydrat, das beim Sieden mit Säuren eine rechtsdrehende, reduzierende Substanz liefert. Außerdem enthält das Produkt Phosphor. Es gehört nicht zu den Nukleoproteïden, denn es enthält keine Xanthinbasen. Zu dieser Gruppe, auch Phosphoglukoproteïde genannt, wird auch das Ichthulin gerechnet, das aus Fischeiern dargestellt worden ist.

Mit der Aufzählung dieser Proteïne und Proteïde ist ihre Zahl noch keineswegs erschöpft. Es sind hier nur diejenigen angeführt, welche einigermaßen gut charakterisiert sind, und welche vor allem den Ausgangspunkt zu weiteren Untersuchungen bilden. Am besten bekannt sind unzweifelhaft die aus Pflanzensamen und aus den Körperflüssigkeiten dargestellten Eiweißstoffe und speziell auch einige Albuminoide. Unsere Kenntnisse werden jedoch sehr dürftig, wenn wir die die Organe aufbauenden Eiweißsubstanzen in Betracht ziehen. Es ist möglich, daß die Zahl der in ihnen enthaltenen Proteïne und Proteïde in der Tat so groß ist, wie es nach den Beschreibungen einzelner Gewebseiweißkörper der Fall zu sein scheint. Andrerseits ist stets des Umstandes zu gedenken, daß die Proteïne bei den geringsten Eingriffen ihre Eigenschaften völlig verändern und so neue Eiweißarten vorgetäuscht werden können. Es ist auch möglich, daß die Gewebe, besonders die Zellproteïne in fortwährendem Fluß sich befinden. Es ist, wie wir später noch sehen werden, völlig unaufgeklärt, ob wir die Gewebseiweißkörper in gewissen Grenzen als stabile Verbindungen anzusehen haben, oder ob sie einem beständigen Zerfall und Aufbau unterliegen. Es treffen sich in diesem Punkte die wichtigsten Fragen des ganzen intermediären Eiweißstoffwechsels, über dem immer noch ein tiefes Dunkel herrscht.

---

[1]) *Olof Hammarsten:* l. c. *Pflügers* Archiv. **36**. 373. 1883.

Wir haben bis jetzt eine Gruppe von stickstoffhaltigen, ganz allgemein mit den Eiweißstoffen in Zusammenhang gebrachten Verbindungen ganz außer acht gelassen. Es sind dies die Melanine, die im ganzen Tierreich so außerordentlich verbreitet sind. Sie finden sich in den mannigfaltigsten Farben in den Haaren, Federn, in der Chorioidea des Auges, in der Haut usw. Von hohem Interesse ist vor allem ihr Vorkommen in Geschwülsten und ganz besonders ihr massenhaftes Auftreten in den gutartigen „Melanosarkomen" des Pferdes, und zwar speziell der Schimmel. Bei diesen Tieren finden sich in die Muskeln, z. B. in die Glutaei ganz gewaltige Tumoren eingebettet, welche je nach ihrem Alter als mehr derbe, tief schwarz gefärbte Massen erscheinen oder auch mehr cystisch einen tintenartigen, aus feinsten Körnchen bestehenden Saft enthalten. Es ist gewiß nicht ohne Bedeutung, daß diese Pigmentmassen gerade bei den der Farbe ihrer Haare entbehrenden Pferden auftreten. Die echten Schimmel produzieren somit auch Pigment, nur finden sie keine Verwendung für dasselbe. Dieses Pigment, Hippomelanin genannt, ist am eingehendsten untersucht worden.[1]) Es stellt ein feines, tief braunschwarz gefärbtes Pulver dar. Es ist bis jetzt nicht gelungen, auch nur eine am Aufbau der Melanine beteiligte Verbindung in eindeutiger Weise zu isolieren. Auch die übrigen aus Haaren, aus der Chorioidea etc. dargestellten Melanine sind nach ihrem Aufbau nicht aufgeklärt. Jedenfalls sind die Melanine nicht einheitlicher Natur. Es ist sehr schwer, sich in dieser Frage Klarheit zu verschaffen, weil die Melanine schwer zu reinigen sind. Sie sind gegen Säuren und Alkalien, gegen Oxydations- und Reduktionsmittel ganz auffallend resistent. Einige lösen sich in Alkali, andere dagegen nicht. Einige enthalten Eisen, anderen fehlt dieses Element. Aus dem Eisengehalt versuchte man den Schluß abzuleiten, daß die Melanine mit dem Blutfarbstoff in engerer Beziehung stehen. Es ist wohl möglich, daß einzelne dieser Pigmente auf das Hämatin sich zurückführen lassen. Beweise sind nach dieser Richtung nicht erbracht. Auffallend ist der hohe Kohlenstoff- und der niedrige Wasserstoffgehalt der Melanine. Viele sind sehr schwefelreich.

Ganz ähnliche Produkte wie die natürlich vorkommenden Melanine erhält man bei der Hydrolyse fast aller Eiweißkörper mit Säuren. Man nennt diese schwarzen Stoffe Huminsubstanzen. Sie sind in Beziehung zu den natürlich vorkommenden Melaninen gebracht worden, und es wird auch vermutet, daß speziell das Glukosamin, das Tryptophan, das Tyrosin und das Lysin an der Pigmentbildung beteiligt seien. Einstweilen wissen wir nichts Genaues[2]) über die Bestandteile der Huminsubstanzen und können auch nicht beurteilen, ob zwischen ihnen und den eigent-

[1]) *J. Berdez* und *M. Nencki:* Über die Farbstoffe der melanotischen Sarkome. Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **20**. 346. 1885. — *M. Nencki* und *N. Sieber:* Weitere Beiträge zur Kenntnis der tierischen Melanine. Ebenda. **24**. 17. 1887.

[2]) Vgl. u. a. *Franz Samuely:* Über die aus Eiweiß hervorgehenden Melanine. *Hofmeisters* Beiträge, **2**. S. 355. 1902.

lichen Melaninen irgend welche Beziehungen vorhanden sind. Wir wollen auch noch besonders hervorheben, daß die eben angedeutete Vermutung, daß die Huminsubstanzen aus den genannten Bausteinen des Eiweiß hervorgehen, einstweilen noch völlig unbegründet ist, indem ein exakter Beweis fehlt.

Wir hätten damit die wichtigsten Klassen der so ungemein mannigfaltigen Gruppe von Eiweißkörpern erörtert. Das Unbefriedigende des ganzen Einteilungsprinzipes geht ohne weiteres aus der angeführten Darstellung hervor. Es bildet nur einen Notbehelf, um uns später eine Orientierung zu ermöglichen. Es liegt uns viel daran, scharf und deutlich hervorzuheben, wie gering die Beweise der Einheitlichkeit bei den meisten untersuchten Eiweißkörpern sind und wie außerordentlich vorsichtig man aus diesem Grunde in der Beurteilung der Resultate der sich auf mehr physikalisch-chemische Eigenschaften gründenden Untersuchungen der Proteïne sein muß.

Vorlesung VIII.

Eiweißstoffe.

II.

Die Bausteine des Eiweiß.

Ist die Zahl der in der Natur vorkommenden Proteïne auch eine sehr große und ihr Auftreten ein recht mannigfaltiges, so zeigen sie doch nach ihrem Aufbau eine weitgehende Übereinstimmung. Die Proteïne sind auf mannigfache Weise zu spalten versucht worden. Bis jetzt ist einzig und allein die Hydrolyse, sei es durch Säuren, sei es durch Alkalien oder auch durch Fermente erfolgreich gewesen. Versuche, durch oxydativen Abbau zu bekannten Produkten zu gelangen, schlugen bis jetzt im allgemeinen fehl.[1]) Es ist auch kaum zu erwarten, bei einem so komplizierten Molekül, wie das Eiweiß es ist, auf Grund unserer heutigen Kenntnisse durch Oxydations- oder Reduktionsprozesse einen Einblick in die Struktur der Proteïne zu erhalten. Wir beschränken uns deshalb ausschließlich auf diejenigen Untersuchungen, welche für die Weiterentwicklung der ganzen Eiweißchemie ausschlaggebend gewesen sind. Es soll hier zunächst von denjenigen Produkten die Rede sein, welche bei der hydrolytischen Spaltung mit Säuren und Alkalien erhalten worden sind. Wird ein Proteïn mit rauchender Salzsäure oder mit 25%iger Schwefelsäure längere Zeit gekocht, dann hat es seinen Charakter vollständig eingebüßt. Es ist in zahlreiche einfache Spaltstücke zerfallen. Diese sind verschiedenartig. Gewisse Grundzüge sind ihnen jedoch allen gemein. Sie kristallisieren, soweit sie uns bekannt sind, fast alle recht gut und enthalten Stickstoff neben Kohlen-, Wasser- und Sauerstoff. Man faßt diese Spaltprodukte ganz allgemein unter dem Namen Aminosäuren zusammen. Sie lassen sich alle leicht charakterisieren und rein darstellen. Neben den Aminosäuren findet man wechselnde Mengen Ammoniak und sehr häufig Huminstoffe. Wir werden bald sehen, daß

---

[1]) Vgl. u. a.: *Otto v. Fürth:* Beiträge zur Kenntnis des oxydativen Abbaues der Eiweißkörper. *Hofmeisters* Beiträge. **6**. 296. 1905. Hier findet sich auch die ältere Literatur sorgfältig zusammengestellt.

zwar ein großer Teil der Spaltungsprodukte der Eiweißsubstanzen uns bekannt sind; es ist jedoch ein nicht unbeträchtlicher Teil des Eiweiß noch nicht aufgeklärt. Wir werden ferner kennen lernen, daß alle bis jetzt untersuchten Proteïne, soweit unsere Kenntnisse reichen, dieselben Aminosäuren enthalten. Bald fehlt allerdings die eine oder andere Aminosäure, in der Hauptsache herrscht jedoch in qualitativer Beziehung eine große Übereinstimmung. Es sind bis jetzt die folgenden Aminosäuren isoliert worden:

I. Aliphatische Reihe.

1. Monoaminomonokarbonsäuren: Glykokoll.
   Alanin.
   Aminoisovaleriansäure.
   Leucin.
   Isoleucin.
2. Monoaminooxymonokarbonsäuren: Serin.
3. Monoaminodikarbonsäuren: Asparaginsäure.
   Glutaminsäure.
4. Diaminomonokarbonsäuren: Lysin.
   Arginin.
5. Diaminooxymonokarbonsäuren: Diaminotrioxydodekansäure.
6. Schwefelhaltige Aminosäuren: Cysteïn und Cystin.
7. Histidin.

II. Aromatische Reihe.

Monoaminomonokarbonsäuren: Phenylalanin.
Monoaminooxymonokarbonsäuren: Tyrosin.

III. Heterozyklische Verbindungen.

Monoaminomonokarbonsäuren: α-Pyrrolidinkarbonsäure (Prolin).
Tryptophan.
Monoaminooxymonokarbonsäuren: Oxypyrrolidinkarbonsäure (Oxy-Prolin).

Als weitere Gruppe wären die Kohlehydrate zu erwähnen. Sie nehmen insofern eine Sonderstellung ein, als sie in einer großen Anzahl von Eiweißkörpern völlig fehlen, in anderen wiederum ihr Vorkommen ein bestrittenes ist, und sie schließlich in einer weiteren Gruppe von Proteïnen, in denen sie in größerer Menge vorkommen, nur zum Teil als direkter Bestandteil des Eiweißmoleküls aufgefaßt worden sind. Viele Autoren rechnen diese an Kohlehydrat reichen Proteïne zu den zusammengesetzten Eiweißkörpern. Wie wir schon erwähnt haben, scheint uns diese Einteilung nicht gerechtfertigt. Wir werden später auf diese Kohlehydratgruppe zurückkommen.

Wenden wir uns nun zu den einzelnen Aminosäuren. Auf ihre Verbreitung werden wir bei der Besprechung des Aufbaues der einzelnen Eiweißkörper zurückkommen. Hier wollen wir sie nur soweit nach ihrer

Konstitution charakterisieren, als es für das Verständnis ihrer biologischen Bedeutung notwendig ist.

Die Monoaminomonokarbonsäuren lassen sich von der normalen Reihe der Fettsäuren, $C_nH_{2n}O_2$ ableiten. Das einfachste Glied dieser Reihe, das Glykokoll, auch Leimzucker, Glycin genannt, entspricht einer Aminoessigsäure:

$$\begin{array}{l} CH_2(NH_2)\,^{1)} \\ | \\ COOH. \end{array}$$

Das Glykokoll war eines der ersten bekannten Spaltprodukte des Proteïns. Es wurde schon 1820 von *Braconnot*[2]) neben Leucin durch Kochen von Leim und von Muskelfleisch erhalten. Es ist auch als solches in den Muskeln von Pecten irradians gefunden worden.

Das Alanin ist das nächste Homologe des Glykokolls. Es ist eine α-Aminopropionsäure: $CH_3.\overset{*}{C}H(NH_2).COOH$. Es besitzt ein asymmetrisches Kohlenstoffatom (*) und ist deshalb optisch aktiv, wie übrigens alle Spaltprodukte des Eiweiß, das selbst das polarisierte Licht dreht, mit Ausnahme des schon erwähnten Glykokolls. Das in der Natur vorkommende Alanin dreht nach rechts.

Eine Aminobuttersäure ist wohl als Spaltprodukt aus Proteïnen beschrieben worden. Es ist jedoch nach neueren Untersuchungen nicht bewiesen, daß eine solche im Proteïnmolekül enthalten ist. Es ist dagegen sehr häufig gelungen, das nächste Homologe, die Aminovaleriansäure, zu gewinnen. Die aus den Proteïnen bis jetzt isolierte Aminovaleriansäure gehört nicht der normalen Kette an, sondern der verzweigten. Sie ist eine α-Aminoisovaleriansäure: $\begin{array}{l}CH_3\\CH_3\end{array}\!\!>CH.\underset{*}{C}H(NH_2)COOH$. Sie dreht nach rechts.

Auch das Leucin besitzt eine verzweigte Kette und entspricht einer α-Aminoisobutylessigsäure: $\begin{array}{l}CH_3\\CH_3\end{array}\!\!>CH.CH_2.\underset{*}{C}H(NH_2)COOH$. Das gewöhnliche, bei der Spaltung von Proteïnen erhaltene Leucin ist l-Leucin. Es findet sich in dieser Form auch frei in Pflanzen und bei vielen Avertebraten. Penicillium glaucum bildet aus inaktivem Leucin d-Leucin. Die Konstitution des Leucins ist namentlich von *E. Schulze* und *A. Likiernik*[3]) aufgeklärt worden.

In neuerer Zeit ist ein dem Leucin isomeres Eiweißspaltprodukt von *Felix Ehrlich*[4]) zunächst in der Melasseschlempe und bald darauf auch

---

[1]) Wir halten uns im folgenden an diese Formel und bemerken nur, daß sie auch wie folgt aufgefaßt werden kann:

$$\begin{array}{ll} C & OO \\ | & | \\ CH_2 & .NH_3. \end{array}$$

[2]) *H. Braconnot:* Ann. de Chimie et de Physique. **13**. 113. 1820.

[3]) *E. Schulze* und *A. Likiernik:* Über die Konstitution des Leucins. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **24**. 669. 1891 und Zeitschr. f. physiol. Chemie. **17**. 513. 1893.

[4]) *Felix Ehrlich:* Über das natürliche Isomere des Leucins. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **37**. 1809. 1904. — Vgl. auch: Über den neuen optisch-aktiven Nicht-

in verschiedenen pflanzlichen und tierischen Proteïnen aufgefunden worden. Es entspricht einer α-Amino-methyläthylpropionsäure:

$$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!\!>\!\overset{}{\underset{*}{C}}H.\underset{*}{C}H\,NH_2.COOH.$$

Seine Konstitution ist einmal durch seine Synthese und dann durch den Nachweis, daß aus ihm bei der Gärung mit Reinzuchthefe d-Amylalkohol hervorgeht, bewiesen worden. Die Beziehungen des Isoleucins zum d-Amylalkohol sind durch folgende Übersicht wiedergegeben. Zugleich führen wir das gewöhnliche Leucin und seine Synthese aus Isoamylalkohol an:

$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>CH.CH_2.CH_2OH$ Isoamylalkohol	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!>\overset{*}{C}H.CH_2.OH$ d-Amylalkohol
↓ $+ O$, $- H_2O$	↓ $+ O$, $- H_2O$
$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>CH.CH_2.CHO$ Isovaleraldehyd	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!>\overset{*}{C}H.CHO$ d-Valeraldehyd
↓ $+ HCN + NH_3$, $- H_2O$	↓ $+ HCN + NH_3$, $- H_2O$
$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>CH.CH_2.\overset{*}{C}H\,NH_2.CN$ Isovaleroaminonitril	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!>\overset{*}{C}H.\overset{*}{C}H\,NH_2.CN$ d-Valeroaminonitril
↓ $+ 2H_2O$, $- NH_3$	↓ $+ 2H_2O$, $- NH_3$
$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!>CH.CH_2.\overset{*}{C}HNH_2.COOH$ α-Amino-isobutylessigsäure = Leucin	$\begin{matrix}CH_3\\C_2H_5\end{matrix}\!>\overset{*}{C}H.\overset{*}{C}H\,NH_2.COOH$ α-Amino-methyläthylpropionsäure = Isoleucin

Dem Alanin sehr nahe stehend ist das Serin. Es wurde im Jahre 1865 bereits von *Cramer*[1]) aus Seidenleim isoliert. Es ist eine α-Amino-β-Oxypropionsäure: $CH_2(OH).\underset{*}{C}H(NH_2).COOH.$[2]) Das aus den Proteïnen bisher gewonnene Serin erwies sich als optisch inaktiv. Offenbar ist es

zucker, das Isoleucin. Zeitschr. des Vereins der Zuckerindustrie. **1904**. 975 und Über die Entstehung des Fuselöls. Zeitschr. des Vereins der Deutschen Zuckerindustrie. **55.** Heft 592. 1905. — Wir wollen bei dieser Darstellung nur soweit auf die Synthese und den Abbau der einzelnen Aminosäuren eingehen, als ihre Kenntnis für das Verständnis biologischer Vorgänge fruchtbringend ist. Wir wollen hier nur erwähnen, daß außer der eben angeführten Synthese die Wechselwirkung zwischen Ammoniak und Halogenfettsäuren oft verwendet worden ist. Vgl. übrigens *Emil Fischer:* Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteïne. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **39**. 530. 1906.

[1]) *E. Cramer:* Journal für prakt. Chemie. **96**. 76. 1865.

[2]) Seine Synthese aus Ammoniak, Blausäure und Glykolaldehyd vgl. bei *Emil Fischer* und *Hermann Leuchs:* Über Serin und Isoserin. Sitzungsber. der kgl. preuß. Akad. d. Wiss. zu Berlin. **1902** und Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 3787. 1902.

einstweilen nur gelungen, den bei der Säureeinwirkung razemisierten Teil des Serins zu fassen. Das optisch aktive Serin, dessen Menge gewiß recht bedeutend ist, ist bis jetzt nicht aufgefunden worden.

Von zweibasischen Aminosäuren sind nur zwei bekannt, die α-Asparaginsäure und die Glutaminsäure. Erstere ist eine α-Aminobernsteinsäure:

$$\begin{array}{l} COOH \\ | \\ {}^{*}CH(NH_2) \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH, \end{array}$$

letztere, die nächste Homologe, eine α-Aminoglutarsäure:

$$\begin{array}{l} COOH \\ | \\ {}^{*}CH(NH_2) \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH. \end{array}$$

Während die bis jetzt angeführten Aminosäuren durch ihren Gehalt an Karboxyl- und der Aminogruppe weder ausgesprochene Säuren noch Basen sind, sondern die Eigenschaften beider in sich vereinigen, haben die genannten Dikarbonsäuren ausgesprochenen Säurecharakter. Die in der Natur vorkommende Asparaginsäure ist die l-Form. Die Glutaminsäure dreht nach rechts. Beide Dikarbonsäuren sind im Pflanzenreich als Amide sehr verbreitet. Es gilt dies namentlich für das Amid der Aminobernsteinsäure, das Asparagin:

$$\begin{array}{l} CONH_2 \\ | \\ {}^{*}CHNH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH. \end{array}$$

Es ist zuerst in Spargelsprößlingen aufgefunden worden. Bald wurde die Entdeckung gemacht, daß es sich in Keimlingen, die im Dunkeln gehalten werden, ansammelt. Das Asparagin scheint bei der Keimung eine wichtige Rolle zu spielen. *E. Schulze*[1]), dem wir sehr eingehende Untersuchungen über die Asparaginspeicherung in Keimlingen verdanken, gibt z. B. folgende Werte an:

[1]) *E. Schulze:* Landwirtsch. Jahrb. **1878**. 411.

Asparagingehalt	Alter der Keimlinge in Tagen					
	4	7	10	12	15	16
In Prozenten d. Trockensubstanz der Keimlinge	3·3	11·2	17·3	22·3	25·0	25·7
In Prozenten d. Trockensubstanz des Samens	3·12	9·78	15·24	18·22	19·43	—

Was die Verteilung des Asparagins in den einzelnen Teilen der Keimlinge anbetrifft, so ist es beachtenswert, daß nach *Schulze* z. B. die Achsenorgane von Lupinen 31·81% der Trockensubstanz an Asparagin enthielten und die Kotyledonen nur 7·62%. Das Asparagin kommt in den Pflanzen in der links- und rechtsdrehenden Form vor. Erstere ist häufiger. Die beiden Asparagine lassen sich leicht an ihrer Kristallform erkennen. Die eine ist links-, die andere rechtshemiedrisch. Auch schmeckt die eine süß (d-Form) und die andere fade (l-Form).

Das Glutamin, das Amid der Aminoglutarsäure, ist von *Schulze* und *Barbieri*[1]) in Kürbiskeimlingen entdeckt worden. Es tritt in ganz ähnlicher Weise auf wie das Asparagin.

Im Tierreich spielen diese beiden Amide, soviel wir wissen, keine Rolle. Sie sind bis jetzt im tierischen Gewebe noch nie aufgefunden worden. Auf ihre Rolle als Nahrungsstoffe werden wir noch zurückkommen.

Bevor wir in die Besprechung der Diaminosäuren eintreten, wollen wir auf die übrigen, zum Teil in engen Beziehungen zu den bisher besprochenen stehenden Monoaminosäuren eingehen. Das zuerst von *E. Schulze* und *Barbieri*[2]) aus etiolierten Lupinenkeimlingen gewonnene Phenylalanin ist in neuerer Zeit als ein ganz konstanter Bestandteil aller bis jetzt untersuchten Eiweißkörper erkannt worden. Seiner Zusammensetzung nach entspricht es einer Phenyl-α-aminopropionsäure: $C_6H_5.CH_2.\underset{*}{C}HNH_2.COOH$. Es findet sich in der Natur in der l-Form.

Eine weitere, schon sehr frühzeitig erkannte aromatische Aminosäure des Eiweiß ist das Tyrosin, das wegen seiner Schwerlöslichkeit in Wasser leicht nachzuweisen ist. Es ist eine p-Oxyphenyl-α-Aminopropionsäure, $C_6H_4OH.CH_2.\underset{*}{C}H(NH_2).COOH$. Es kommt in der Natur in beiden Modifikationen vor, doch überwiegt die l-Form.

Das Tyrosin gibt einige Farbenreaktionen, von denen die wichtigste die *Hoffmann*sche Probe ist. Sie ist unter dem Namen *Millon*sche Reaktion bekannt. Wird Tyrosin mit einer Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd, die etwas salpetrige Säure enthält, gekocht, so färbt sich die Flüssigkeit und der entstandene Niederschlag rosa bis tief dunkelbraunrot.

[1]) *E. Schulze* und *J. Barbieri:* Über das Vorkommen eines Glutaminsäureamides in den Kürbiskeimlingen. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **10**. 199. 1877.

[2]) *E. Schulze* und *J. Barbieri:* Über das Vorkommen von Phenylamidopropionsäure unter den Zersetzungsprodukten der Eiweißstoffe. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **14**. 1785. 1881. — *E. Schulze:* Über einige stickstoffhaltige Bestandteile der Keimlinge von Soja hispida. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **12**. 405. 1888.

Diese Reaktion ist nicht etwa spezifisch auf Tyrosin. Sie wird von allen Benzolderivaten gegeben, in denen ein Wasserstoff durch eine Hydroxylgruppe ersetzt ist. Diese Reaktion ist deshalb von so großer Wichtigkeit geworden, weil auch die Eiweißkörper selbst sie geben, soweit sie Tyrosin enthalten. Die *Millon*sche Reaktion ist somit auch eine Eiweißreaktion.

Wir kommen nun zu den heterozyklischen Verbindungen. Zwei Vertreter dieser Klasse sind von *Emil Fischer*[1]) entdeckt worden, nämlich die α-Pyrrolidinkarbonsäure (I), auch Prolin genannt, und die Oxypyrrolidinkarbonsäure (II), letztere entspricht wahrscheinlich einer Oxy-α-Pyrrolidinkarbonsäure.

```
        I                              II
CH₂—CH₂                        C₅ H₉ NO₃.
|       |
CH₂  *CH.COOH       und
  \NH/
```

Beide, das einfache Prolin und das Oxyprolin, sind unter den Spaltungsprodukten der meisten Eiweißkörper aufgefunden worden. Ersteres wurde noch nie vermißt. Man könnte Zweifel hegen, ob wir hier primäre Spaltungsprodukte vor uns haben. Es wäre denkbar, daß sie erst sekundär durch Ringschließung aus einer anderen Verbindung hervorgehen. Es ist denn auch von *Sørensen*[2]) die Vermutung ausgesprochen worden, daß das primäre Produkt für das Prolin eine α-Amino-δ-oxyvaleriansäure sein könnte. Einstweilen ist es noch nicht gelungen, die Aminooxyvaleriansäure zu isolieren, auch ist zu bedenken, daß α-Prolin nicht nur bei der Säurehydrolyse, sondern auch bei der Hydrolyse mit Alkali erhalten worden ist.[3]) Eine kleine Menge Prolin wurde ferner bei der peptischen[4]) und bei der dieser folgenden Trypsinverdauung aufgefunden.[5]) Wir haben vorläufig keinen Grund, das α-Prolin und Oxyprolin nicht den primären Spaltprodukten des Eiweiß zuzuzählen.

Zu dieser Gruppe von Aminosäuren gehört auch das Tryptophan. Man war ihm schon lange auf der Spur, und zwar vor allem in tryptischen Verdauungsgemischen.[6]) Es ist durch bestimmte Farbenreaktionen ausge-

[1]) *Emil Fischer:* Über die Hydrolyse des Kaseïns durch Salzsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **33**. 151. 1901. — *Emil Fischer:* Über eine neue Aminosäure aus Leim. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 2660. 1902. — Vgl. auch *Hermann Leuchs:* Synthese von Oxypyrrolidinkarbonsäuren (Oxyprolinen). Ebenda. **38.** 1937. 1905.

[2]) *S. P. L. Sørensen:* Etudes sur la synthèse des acides aminés. Compt. rend. des travaux du Laboratoire de Carlsberg. **6**. 137. 1905 und Über Synthesen von α-Aminosäuren durch Phtalimidmalonester. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 448. 1905.

[3]) *Emil Fischer:* Notizen. I. Bildung von α-Pyrrolidinkarbonsäure bei der Hydrolyse des Kaseïns durch Alkali. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **35**. 227. 1902.

[4]) Bei diesen Versuchen wurde käufliches Pepsin verwendet. Es bleibt deshalb der Einwand offen, daß außer dem Pepsin auch Gewebsfermente zur Wirkung kamen, denn das Handelspräparat wird durch Extraktion der Magenschleimhaut gewonnen.

[5]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Über die Verdauung des Kaseïns durch Pepsinsalzsäure und Pankreasfermente. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **40.** 215. 1903.

[6]) Vgl. *E. Stadelmann:* Über das beim tiefen Zerfall der Eiweißkörper entstehende Proteïnochromogen, der die Bromreaktion gebende Körper. Zeitschr. f. Biol. **26.** 491.

zeichnet. Es gibt in freiem Zustande in essigsaurer Lösung mit Chlor- oder Bromwasser eine Violettfärbung. Bringt man ferner einen in Salzsäure eingetauchten, mit Wasser abgespülten Fichtenspan in eine konzentrierte Tryptophanlösung, so färbt er sich beim Trocknen purpurn. Es ist dies die sogenannte Pyrrolreaktion. Es hat sich bald gezeigt, daß gewisse Reaktionen, welche für das Eiweiß charakteristisch sind, auf dem Vorhandensein des Tryptophans beruhen. Fügt man zu einer wässerigen Eiweißlösung etwas Glyoxylsäure zu und dann konzentrierte Schwefelsäure, so entsteht eine schöne blauviolette Färbung. In neuerer Zeit ist von *O. Neubauer* und *Rohde*[1]) ein weiteres Reagens auf Tryptophan im Eiweiß angegeben worden. Gibt man zu einer wässerigen Eiweißlösung oder Aufschwemmung 5—10 Tropfen einer 5%igen, schwach schwefelsauren (10%) Lösung von p-Dimethylaminobenzaldehyd und läßt nun vorsichtig unter Umschütteln konzentrierte Schwefelsäure zufließen, so tritt eine rotviolette Färbung auf, die bald einen prachtvoll dunkelvioletten Ton annimmt. Im Spektrum ist im Orange ein breiter, verwaschener Absorptionsstreifen (λ 615—670) zu sehen und ein zweiter undeutlich im Grün (λ 555—540).

Das Tryptophan ist zum ersten Male in reinem Zustande von *F. G. Hopkins* und *Cole*[2]) dargestellt worden. Sie haben auch nachgewiesen, daß Tryptophan eine Skatolaminoessigsäure ist. Sie ließen Bakterien auf Tryptophan einwirken und erhielten Indol, Skatol, Skatolkarbonsäure und Skatolessigsäure. Der Rauschbrandbazillus und das Bacterium coli liefern bei streng anaërober Kultur Skatolessigsäure, Fäulnisbakterien dagegen neben Indol und Skatol Skatolkarbonsäure. Die Konstitution des Tryptophans ist noch nicht völlig aufgeklärt. Die ursprüngliche Formel:

$$H_4C_6\langle \underset{NH}{\overset{C.CH_3}{}} \rangle C.CH(NH_2).COOH$$

ist nach den Untersuchungen von *Ellinger*[3]) zu ersetzen durch

$$H_4C_6\langle \underset{NH}{\overset{C.CH_2.\overset{*}{CH}.(NH_2).COOH}{}} \rangle CH \quad \text{oder} \quad H_4C_6\langle \underset{NH}{\overset{C.CH(NH_2).CH_2COOH}{}} \rangle \overset{*}{C}H$$

1890. — *R. Neumeister:* Über die Reaktion der Albumosen und Peptone. Zeitschr. f. Biol. **26**. 324. 1890. — *M. Nencki:* Zur Kenntnis der pankreatischen Verdauungsprodukte des Eiweiß. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **28**. 560. 1895.

[1]) *Erwin Rohde:* Die Farbenreaktionen der Eiweißkörper mit p-Dimethylaminobenzaldehyd und anderen aromatischen Aldehyden. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 161. 1905.

[2]) *F. Gowland Hopkins* und *Sydney W. Cole:* A contribution to the chemistry of proteids. I. A preliminary study of a hitherto undescribed product of tryptic digestion. Journal of Physiol. **27**. 418. 1901 und II. The constitution of tryptophane, and the action of bacteria upon it. Ebenda. **29**. 451. 1903.

[3]) *Alexander Ellinger:* Über die Konstitution der Indolgruppe im Eiweiß (Synthese der sogenannten Skatolkarbonsäure) und die Quelle der Kynurensäure. Berichte d. Deutschen

Ellinger schließt auf diese Konstitutionen aus folgenden Beobachtungen. Einmal gelang ihm der Nachweis, daß ganz offenbar das Tryptophan die Vorstufe der hauptsächlich im Hundeharn beobachteten Kynurensäure ist. Wir werden später noch auf diese Beziehung zurückkommen. Die Kynurensäure ist nun eine γ-Oxy-β-chinolinkarbonsäure. Mit dieser Umwandlung steht allerdings die Formel

$$C_6H_4 \langle \begin{matrix} C.CH(COOH).CH_2.NH_2 \\ \diagdown CH \\ NH \end{matrix}$$

besser in Einklang, wie die folgende Zusammenstellung zeigt:

NH_2 CH_2 / CH.COOH / C / CH / NH

Tryptophan.

N CH / C / C.COOH / HC / C / C.OH / HC / CH / CH

Kynurensäure.

Ellinger hat jedoch diese Konstitutionsformel selbst unwahrscheinlich gemacht. Er stellte die von *Nencki*[1]) aufgefundene Skatolessigsäure synthetisch dar und zeigte, daß sie die Konstitution:

$$C_6H_4 \langle \begin{matrix} C.CH_2.CH_2.COOH \\ \diagdown CH \\ NH \end{matrix}$$

hat. Die Bildung der Kynurensäure aus Tryptophan muß sich somit entsprechend den oben angeführten Formeln in anderer Weise vollziehen. Weitere Untersuchungen müssen die endgültige Aufklärung bringen.

Ebenfalls in seiner Konstitution noch nicht völlig aufgeklärt ist das Histidin. Seine Entdeckung verdanken wir *A. Kossel*[2]), welcher es zum ersten Male unter den Spaltungsprodukten des Protamins Sturin fand. Es wurde lange Zeit zu den Diaminosäuren, auch Hexonbasen genannt, gerechnet. Erst in neuester Zeit ist es *Pauly*[3]) gelungen, Licht in seine

Chem. Gesellsch. **37**. 1801. 1904 und Über die Konstitution der Indolgruppe im Eiweiß. Synthese der Indol-Pr-3-propionsäure (*Nenckis* Skatolessigsäure). Ebenda. **38**. 2884. 1905.

[1]) ***M. Nencki:*** Untersuchungen über die Zersetzung des Eiweiß durch anaërobe Spaltpilze. Monatshefte für Chemie. **10**. 506. 1889. Vgl. auch *E.* und *H. Salkowski:* Weitere Beiträge zur Kenntnis der Fäulnisprodukte des Eiweiß. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **13**. 189. 1880. Über die skatolbildende Substanz. Ebenda. **13**. 2217. 1880.

[2]) ***A. Kossel:*** Über die basischen Stoffe der Zellkerne. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **22**. 177. 1896/97 und Sitzungsberichte d. preuß. Akad. d. Wissensch. zu Berlin 1896.

[3]) ***Hermann Pauly:*** Über die Konstitution des Histidins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 508. 1904.

Konstitution zu bringen. Er gibt ihm die Formel einer α-Amino-β-Imidazolpropionsäure:

```
CH—NH╲
||      CH
C ——— N╱╱
|
CH₂
|
*CH.NH₂
|
COOH
```

F. Knoop und *A. Windaus*[1]) haben durch weitere Untersuchungen diese Formulierung sehr wahrscheinlich gemacht. Unaufgeklärt ist nur noch die Stellung der Aminogruppe. Es dreht nach links und reagiert alkalisch.

Von Diaminosäuren sind bis jetzt nur drei bekannt geworden. Es sind dies das Lysin, das Arginin und die ihrer Konstitution nach noch nicht aufgeklärte Diaminotrioxydodekansäure. Letztere ist von *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden*[2]) aus Kaseïn gewonnen worden. Viele Anzeichen deuten darauf hin, daß sie selbst oder doch ähnliche Produkte auch in anderen Proteïnen enthalten sind.

Das Lysin ist von *Drechsel*[3]) aufgefunden worden. Er beobachtete, daß bei der Spaltung des Kaseïns mit Salzsäure neben Ammoniak und Monoaminosäuren auch Produkte entstehen, die einen stark basischen Charakter besitzen. Unter diesen befand sich das Lysin. *Drechsel* hielt es für sehr wahrscheinlich, daß es einer Diaminokapronsäure entspricht. Daß diese Vermutung richtig war, bewies zunächst *Ellinger*.[4]) Er überließ Lysin den Fäulnisbakterien und konnte nach einiger Zeit an Stelle des Lysins Pentamethylendiamin = Kadaverin nachweisen. Das Kadaverin hat nach den Untersuchungen von *Ladenburg*[5]) folgende Konstitution:

```
CH₂ . CH₂ . CH₂ . CH₂ . CH₂
 ╲                      ╲
 NH₂                    NH₂.
```

Man kann sich diese Verbindung aus dem Lysin, dem die empirische Formel $C_6H_{14}N_2O_2$ zukommt, durch Kohlensäureabspaltung entstanden denken:

---

[1]) *F. Knoop* und *A. Windaus:* Die Konstitution des Histidins. *Hofmeisters* Beiträge. **7**. 144. 1905.

[2]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Notizen über Hydrolyse von Proteïnstoffen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 540. 1904.

[3]) *E. Drechsel:* Zur Kenntnis der Spaltungsprodukte des Kaseïns. Berichte d. Verhandl. d. kgl. sächs. Gesellsch. der Wiss. zu Leipzig. **21**. 117. 1889 und Der Abbau der Eiweißstoffe. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1891**. 254. Vgl. bezüglich weiterer Literatur: *E. Schulze* und *E. Winterstein:* Über die bei der Spaltung der Eiweißsubstanzen entstehenden basischen Produkte. Ergebnisse der Physiol. (Asher und Spiro.) Jg. **1**. 32. 1902.

[4]) *A. Ellinger:* Zur Konstitution des Ornithins und Lysins. Zugleich ein Beitrag zur Chemie der Eiweißfäulnis. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **29**. 334. 1900. Vgl. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **31**. 3183. 1899 und Ebenda. **32**. 3542. 1900.

[5]) *Ladenburg:* Über das Pentamethylendiamin und Tetramethylendiamin. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **19**. 780. 1886.

$$\underset{NH_2}{CH_2} . CH_2 . CH_2 . CH_2 . \underset{NH_2}{\overset{*}{C}H} . COOH = \underset{NH_2}{CH_2} . CH_2\ CH_2 . CH_2 . \underset{NH_2}{CH_2} + CO_2.$$

Lysin Kadaverin

Den endgültigen Beweis, daß das Lysin in der Tat eine α-, ε-Diaminokapronsäure ist, haben *Emil Fischer* und *Fritz Weigert*[1]) durch die Synthese des inaktiven Lysins erbracht.

Das Lysin ist von *E. Schulze*[2]) auch in Keimpflanzen gefunden worden. Es ist weit verbreitet in den Proteïnen und fehlt nur wenigen. Es reagiert stark alkalisch. Es ist nicht gelungen, es in Kristallform zu bringen. Es dreht nach rechts.

Das Arginin ist von *E. Schulze* und *Steiger*[3]) in den Kotyledonen der Lupinensamen und in etiolierten Kürbiskeimlingen entdeckt worden. Es dreht nach rechts und reagiert gleichfalls alkalisch. Es wurde bald festgestellt, daß das Arginin nicht als eine einheitliche Verbindung aufzufassen ist, wie die bis jetzt besprochenen Aminosäuren. *E. Schulze* und *E. Winterstein*[4]) zeigten zunächst, daß das Arginin bei seiner Spaltung mit Baryt Harnstoff und eine Base liefert. Diese Base isolierten *Schulze* und *Winterstein* durch die Darstellung ihrer Benzoylverbindung. Diese hatte nun dieselbe Zusammensetzung und dieselben Eigenschaften, wie eine von *Jaffé*[5]) aus den Exkrementen von Hühnern nach Eingabe von Benzoësäure isolierte Dibenzoylverbindung. Diese erwies sich als das Benzoylprodukt des Ornithins und ist von *Jaffé* als Ornithursäure bezeichnet worden. *Jaffé* faßte das Ornithin als Diaminovaleriansäure auf. Den Nachweis, daß diese Annahme richtig war, erbrachte *Ellinger*[6]), indem er in gleicher Weise, wie wir es beim Lysin gesehen haben, durch Einwirkung von Fäulnis auf Ornithin die Entstehung von Tetramethylendiamin = Putrescin nachwies. Durch diesen Übergang war bewiesen, daß im Ornithin die beiden Aminogruppen in α, δ-Stellung sich befinden. Die Spaltung des Ornithins verläuft in folgender Weise:

$$\underset{NH_2}{CH_2} . CH_2 . CH_2 . \underset{NH_2}{\overset{*}{C}H} . COOH = \underset{NH_2}{CH_2} . CH_2 . CH_2 . \underset{NH_2}{CH_2} + CO_2.$$

[1]) *Emil Fischer* und *Fritz Weigert:* Synthese der α-, ε-Diaminocapronsäure (inaktives Lysin). Sitzungsber. d. kgl. preuß. Akad. d. Wiss. zu Berlin. 1902 und Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 3772. 1902.

[2]) *E. Schulze:* Über den Umsatz der Eiweißstoffe in der lebenden Pflanze. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **24**. 18. 1898 und Ebenda. **30**. 276. 1900. — Über das Vorkommen von Histidin und Lysin in Keimpflanzen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **28**. 465. 1899.

[3]) *E. Schulze* und *E. Steiger:* Über das Arginin. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **11**. 43. 1887 und Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **19**. 1177. 1886.

[4]) *E. Schulze* und *E. Winterstein:* Über die Bildung von Ornithin bei der Spaltung des Arginins und über die Konstitution dieser beiden Basen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **26**. 1. 1898. — Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **30**. 2879. 1898.

[5]) *M. Jaffé:* Über das Verhalten der Benzoësäure im Organismus der Vögel. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **10**. 1925. 1877 und Weitere Mitteilungen über die Ornithursäure. Ebenda. **11**. 401. 1878.

[6]) *A. Ellinger:* Zur Konstitution des Ornithins etc. l. c.

Unentschieden war noch die Stellung des Karboxyls. Eine volle Aufklärung der Konstitution des Ornithins erbrachte seine Synthese durch *Emil Fischer.*[1]) Durch sie wurde endgültig bewiesen, daß dem Ornithin die Konstitution einer α, δ-Diaminovaleriansäure zukommt.

Somit war das eine Spaltstück des Arginins, das Ornithin, aufgeklärt. Es fragte sich nun nur noch, in welcher Form der gefundene Harnstoff im Arginin enthalten ist. *E. Schulze* und *E. Winterstein*[2]) vermuteten, daß ein Guanidinderivat mit dem Ornithin gekuppelt sei. Die Abspaltung von Harnstoff und Ornithin aus einer derartigen Verbindung würde sich nach folgender Formel vollziehen:

$$\underbrace{NH = \overset{\overset{NH_2}{|}}{C} - NH - CH_2 - CH_2 - CH_2 - \overset{\overset{NH_2}{|}}{\underset{*}{C}H} - COOH}_{\text{Arginin}} + H_2O =$$

$$= \underbrace{C \begin{cases} NH_2 \\ O \\ NH_2 \end{cases}}_{\text{Harnstoff}} + \underbrace{\overset{\overset{NH_2}{|}}{C}H_2 - CH_2 - CH_2 - \overset{\overset{NH_2}{|}}{\underset{*}{C}H} - COOH.}_{\text{Ornithin.}}$$

Schließlich ist es *Schulze* und *Winterstein* auch gelungen, das Arginin aus Ornithin und Cyanamid synthetisch aufzubauen und damit die eben aufgestellte Formel des Arginins zu stützen:

$$\underbrace{\overset{\overset{NH_2}{|}}{C}H_2 - CH_2 - CH_2 - \overset{\overset{NH_2}{|}}{C}H - COOH}_{\text{Ornithin}} + \underbrace{CN - NH_2}_{\text{Cyanamid}} =$$

$$\underbrace{NH = \overset{\overset{NH_2}{|}}{C} - NH . CH_2 . CH_2 . CH_2 . \overset{\overset{NH_2}{|}}{C}H . COOH}_{\text{Arginin.}}$$

Durch Oxydation des Arginins mit Baryumpermanganat konnten *B. Bénech* und *F. Kutscher*[3]) Guanidin gewinnen.

Wir haben nun nur noch eine Gruppe von Abbauprodukten der Proteïne unberücksichtigt gelassen, nämlich die der schwefelhaltigen. Wir haben bereits hervorgehoben, daß der Schwefel einen integrierenden Bestandteil des Eiweiß bildet. Er scheint nur den Protaminen ganz zu fehlen. Der Schwefelgehalt der Proteine ist frühzeitig erkannt worden. Man hatte beobachtet, daß beim Kochen von Eiweißstoffen mit Alkali reichlich Schwefel-

[1]) *Emil Fischer:* Synthese der α-, δ-Diaminovaleriansäure. Sitzungsber. d. kgl. preuß. Akad. d. Wissensch. zu Berlin. 1900. — Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **34**. 454. 1901.

[2]) *E. Schulze* und *E. Winterstein:* Beiträge zur Kenntnis des Arginins und des Ornithins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **34**. 128. 1901.

[3]) *E. Bénech* und *Fr. Kutscher:* Die Oxydationsprodukte des Arginins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **32**. 278. 1901.

alkali abgespalten wird.[1]) *Fleitmann*[2]) war der erste, welcher klar erkannte, daß stets nur ein Teil des Schwefels durch Alkali losgelöst wird, während stets ein Rest zurückbleibt. Er unterschied nach dieser Beobachtung im Eiweiß oxydierten und nichtoxydierten Schwefel. Nur letzterer sollte abspaltbar sein. Diese Einteilung hat in der Folgezeit bei der Erforschung der schwefelhaltigen Spaltprodukte des Eiweiß eine große Verwirrung angerichtet. Es war ein großes Verdienst von *A. Krüger*[3]), auf die Unhaltbarkeit dieser Einteilung hingewiesen zu haben. Er unterscheidet locker und fester gebundenen Schwefel. Daß eine derartige Unterscheidung den Tatsachen mehr gerecht wird, hat vor allem *Fr. N. Schulz*[4]) bewiesen, indem er zeigte, daß eines der schwefelhaltigen Spaltprodukte des Eiweiß, das Cystin, beim Kochen mit Alkali nicht allen Schwefel abgibt, sondern nur etwas mehr als die Hälfte. Ganz ähnlich wie das Cystin selbst verhalten sich nun auch einige Eiweißkörper, wie das Keratin aus Rinderhorn und den Menschenhaaren, das Serumalbumin und Serumglobulin. *Mörner*[5]) ist es dann auch in der Tat gelungen, aus den genannten Eiweißkörpern große Mengen von Cystin zu isolieren und zu zeigen, daß man mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen darf, daß diese Aminosäure die einzige schwefelhaltige Verbindung dieser Proteïne ist. Andere Eiweißkörper enthalten neben Cystin sicher noch andere schwefelhaltige Produkte.

Unter den schwefelhaltigen Abbauprodukten ist bis jetzt nur das **Cystin** in einwandfreier Weise nachgewiesen worden. Es war zum ersten Male im Jahre 1810 von *Wollaston*[6]) in einem Blasensteine aufgefunden worden und wurde in der Folgezeit ab und zu auch aus Organen isoliert. *Külz*[7]) hat es zuerst aus der Verdauungsflüssigkeit von Fibrin gewonnen und *Emmerling*[8]) gelang sein Nachweis im Horn. Jetzt ist die große Verbreitung des Cystins als Spaltprodukt des Eiweiß allgemein bekannt.

---

[1]) Der Schwefelgehalt der Proteïne spielte bei der Auffassung des Aufbaues des Eiweiß einst eine große Rolle. Vgl. hierüber: *E. Friedmann:* Der Kreislauf des Schwefels in der organischen Natur. Ergebnisse der Physiologie. (Asher und Spiro.) Jg. **1**. S. 15. 1902 und *Emil Abderhalden:* Die schwefelhaltigen organischen Abbauprodukte der Eiweißkörper und deren Konstitution. Biochemisches Zentralblatt. **2**. 257. 1904.

[2]) *Th. Fleitmann:* Über die Existenz eines schwefelfreien Proteïns. *Liebigs* Annalen. **61**. 121. 1847. — Bestimmungen des Verhältnisses, in welchem der Schwefel in seinen verschiedenen Formen in den schwefel- und stickstoffhaltigen organischen Verbindungen enthalten ist. Ebenda. **66**. 380. 1848.

[3]) *Albert Krüger:* Über den Schwefel der Eiweißstoffe. *Pflügers* Archiv. **43**. 244. 1888.

[4]) *Fr. N. Schulz:* Die Bindungsweise des Schwefels im Eiweiß. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **25**. 16. 1898.

[5]) *K. A. H. Mörner:* Cystin, ein Spaltungsprodukt der Hornsubstanz. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **28**. 595. 1899 und Zur Kenntnis der Bindung des Schwefels in den Proteïnstoffen. **34**. 207. 1901/02.

[6]) *Wollaston:* Philosophical Transact. S. 220. 1810.

[7]) *E. Külz:* Zur Kenntnis des Cysteïns. Zeitschr. f. Biol. **27**. 415. 1890.

[8]) *O. Emmerling:* Verhandl. der Gesellsch. deutscher Naturf. und Ärzte. **2**. 391. 1894.

Die Konstitution des Cystins ist erst in neuester Zeit festgestellt worden. Das Cystin entspricht einer α-Diamino-β-dithiodilaktylsäure:

$$\begin{array}{lcl} CH_2-S-S-CH_2 \\ \quad | \qquad\qquad\quad | \\ *CH.(NH_2) \quad *CH(NH_2) \\ \quad | \qquad\qquad\quad | \\ COOH \qquad\quad COOH \end{array}$$

Durch Reduktion erhält man aus ihm das Cysteïn, das einer α-Amino-β-thiopropionsäure:

$$\begin{array}{l} CH_2.SH \\ | \\ CH.(NH_2) \\ | \\ COOH \end{array}$$

entspricht. Dadurch tritt das Cysteïn in nahe Beziehungen zum Alanin und zum Serin. *Friedmann*[1]) oxydierte Cysteïn und erhielt die Cysteïnsäure:

$$\begin{array}{l} CH_2.SO_2OH \\ | \\ *CH(NH_2) \\ | \\ COOH, \end{array}$$

aus der durch Abspaltung von Kohlensäure Taurin

$$\begin{array}{l} CH_2.SO_2.OH \\ | \\ CH_2(NH_2) \end{array}$$

entsteht. Damit war ein wichtiger Zusammenhang zwischen diesem der Taurocholsäure angehörenden Produkte und dem Cystin gegeben. Die Richtigkeit der von *E. Friedmann* und bald darauf auch von *C. Neuberg*[2]) aufgestellten Cystinformel ist neuerdings durch die Synthese von *Erlenmeyer*[3]) erhärtet worden.

Nicht im Einklang mit der eben angeführten Konstitutionsformel des Cystins stand nun eine interessante Beobachtung von *Baumann* und *Preusse*.[4]) Sie hatten gefunden, daß Hunde nach Eingabe von Brombenzol im Harn eine Verbindung ausschieden, die Brom, Stickstoff und Schwefel enthält. Sie hat die Zusammensetzung $C_{11}H_{12}BrSNO_3$. *Baumann* und *Preusse* bezeichneten diese Verbindung als Bromphenylmerkaptursäure. Aus ihr läßt sich einerseits Essigsäure und andrerseits eine Verbindung der Zusammensetzung $C_9H_{10}BrNSO_2$ abspalten. Letztere entspricht der empirischen Zusammensetzung nach, wenn an Stelle des Bromphenylrestes ein

---

[1]) *E. Friedmann:* Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Beziehungen der schwefelhaltigen Eiweißabkömmlinge. 1. Mitteilung: Über die Konstitution des Cystins. *Hofmeisters* Beiträge. **3**. 1. 1902.

[2]) *Carl Neuberg:* Über Cysteïn. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. S. 3161. 1902. — Vgl. auch *K. A. Mörner:* Zur Kenntnis der Spaltungsprodukte des Cystins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 349. 1904.

[3]) *Erlenmeyer* jun.: Synthese des Cystins. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **36**. 2720. 1903.

[4]) *E. Baumann* und *C. Preusse:* Über Bromphenylmerkaptursäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **12**. 806. 1879 und Zur Kenntnis der synthetischen Prozesse im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **5**. 309. 1881.

Wasserstoffatom gesetzt wird, dem Cysteïn. Der neben der Essigsäure isolierte Körper war somit als Bromphenylcysteïn aufzufassen. Aus den Resultaten von Spaltungsversuchen schlossen *Baumann* und *Preusse* auf die folgende Formel der Merkaptursäuren:

$$CH_3CO-NH.\underset{\underset{COOH}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}}-S.C_6H_4Br.$$

Ist diese Formel richtig, dann muß ihr ein anders konstituiertes Cysteïn entsprechen, als das eben erwähnte, wie ein Blick auf die obige Formel des Cysteïns zeigt. Man müßte erwarten, daß das Cystin in verschiedenen Formen auftritt. *E. Friedmann* [1]), der, von diesem Gedanken ausgehend, die Konstitution der Merkaptursäuren einer Nachprüfung unterzog, zeigte, daß eine solche Annahme nicht nötig ist, denn auch die Merkaptursäuren besitzen die Amino- und Thiogruppe in derselben Stellung wie das Cysteïn:

$$\begin{array}{ll} CH_2.SH & CH_2.S.C_6H_4X \\ | & | \\ CH.NH_2 & CH.NH.CO.CH_3 \\ | & | \\ COOH & COOH \\ \text{Eiweißcysteïn} & \text{Merkaptursäure} \end{array}$$

Neuere Versuche haben denn auch ergeben, daß offenbar nur ein Cysteïn existiert.[2]) Daß Cystin und nicht Cysteïn im Eiweißmolekül vorgebildet ist, hat *Patten* [3]) festgestellt.

Wir wollen hier vorausgreifend bemerken, daß mit Ausnahme des Phenylalanins alle angeführten Verbindungen auch bei der Hydrolyse der Proteïne durch Fermente gewonnen worden sind. Das Phenylalanin selbst wurde, wie schon erwähnt, als solches in Pflanzensamen aufgefunden. Da die Fermenthydrolyse die denkbar mildeste Aufspaltung darstellt, sind wir berechtigt anzunehmen, daß die eben aufgeführten Spaltprodukte des Proteïns im Eiweißmolekül vorgebildet sind.

Bei der Besprechung der Proteïde sind wir in den sogenannten Glukoproteïden Eiweißstoffen begegnet, welche sich durch einen hohen Gehalt an Glukosamin und vielleicht anderen Kohlehydraten auszeichnen. Aus der Festigkeit der Bindung dieser Gruppe mit den übrigen Bestandteilen des Eiweißmoleküls haben wir geschlossen, daß es vorläufig korrekter ist diese Eiweißkörper nicht zu den zusammengesetzten Proteïnen, sondern zu den einfachen zu zählen. Wir können uns wohl vorstellen, daß das Glukosamin

[1]) ***E. Friedmann:*** Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Beziehungen der schwefelhaltigen Eiweißabkömmlinge. Dritte Mitteilung: Über die Konstitution der Merkaptursäuren. ***Hofmeisters*** Beiträge **4**. S. 486. 1903.

[2]) ***Emil Fischer*** und ***Umetaro Suzuki:*** Zur Kenntnis des Cystins. Zeitschr. für physiol. Chemie. **45**. 405. 1905.

[3]) ***A. J. Patten:*** Einige Bemerkungen über das Cystin. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **39**. 350. 1903.

in gleicher Weise gebunden ist, wie die Aminosäuren unter sich. Man kann das Glukosamin schließlich ebensowohl zu den Aminosäuren in Beziehung bringen, wie zu den Kohlehydraten. Es nimmt eine Zwischenstellung ein. Es geht dies sehr klar aus der folgenden Gegenüberstellung hervor:

$CH_2 . (OH)$	$CH_2 (OH)$	$CH_2 . (NH_2)$
$CH (OH)$	$CH (OH)$	CH_2
$CH (OH)$	$CH (OH)$	CH_2
$CH (OH)$	$CH (OH)$	CH_2
$CH (OH)$	$CH (NH_2)$	$CH (NH_2)$
$CH : O$	$CH : O$	$COOH$
Traubenzucker	Glukosamin	Lysin.

Es ist ganz mit Unrecht der Kohlehydratgruppe des Eiweiß eine Sonderstellung angewiesen worden. Es ist viel korrekter, nach unseren jetzigen Kenntnissen einfach von Eiweißkörpern zu sprechen, die durch einen hohen Gehalt an Glukosamin ausgezeichnet sind, gerade wie wir Proteïne kennen, welche einen sehr hohen Gehalt an Glykokoll besitzen. Ebenso wie uns auch Eiweißkörper bekannt sind, die nur kleine Glykokollmengen enthalten, und solche, denen das Glykokoll überhaupt fehlt, so gibt es auch Proteïne mit einem geringen Gehalt an Glukosamin und solche, welchen diese Aminohexose ganz fehlt. An dieser Auffassung ändert der Umstand nichts, daß höchstwahrscheinlich auch andere Aminozucker am Aufbau der Proteïne beteiligt sind. Ob im Eiweißmolekül auch stickstofffreie Zucker vorhanden sind, ist fraglich und bis jetzt noch keineswegs bewiesen. Es soll auch nicht unerwähnt bleiben, daß das Vorkommen von Glukosamin als primäres Spaltprodukt bezweifelt wird. Es wird ein komplexes Kohlehydrat als Vorstufe angenommen. Einstweilen sind die einzelnen Angaben nicht exakt genug, um hier eine Entscheidung zu treffen.[1] Die Auffassung der „Kohlehydratgruppe" als eine zum Eiweißmolekül in demselben Verhältnisse wie die Aminosäuren stehende Gruppe ist durch den Umstand, daß verschiedene Forscher bei einem und demselben Eiweißkörper ganz verschiedene Kohlehydratmengen aufgefunden haben, etwas unwahrscheinlich geworden. Ja, man ist sogar soweit gegangen, anzunehmen, daß gewisse Proteïne, wie z. B. das Serumglobulin, Zucker binden, ihn auf diese Weise den Geweben zuführen, um ihn schließlich an diese abzugeben. Eine solche Annahme wäre verständlich, wenn nachgewiesen wäre, daß die „Kohlehydratgruppe" in lockerer Bindung mit dem betreffenden Eiweiß verkuppelt wäre. Dies ist nun nicht der Fall. Es ist viel näher liegend und

[1]) Es sei auf die Zusammenstellung von *Leo Langstein:* Die Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiß. Ergebnisse der Physiologie. (Asher und Spiro.) Jg. **1.** 63. 1902 und Die Kohlehydratbildung aus Eiweiß. Ebenda. Jg. **3.** 1. Abt. S. 453. 1904 verwiesen.

vorläufig den Tatsachen mehr entsprechend, anzunehmen, daß der schwankende Gehalt der untersuchten Proteïne an Kohlehydraten darauf hindeutet, daß die betreffenden Eiweißkörper nicht einheitlich waren.

Über die Quantitäten von Glukosamin von verschiedenen Präparaten der kohlehydratreichsten Proteïne, der Mucine, wissen wir noch wenig. Es ist nur soviel bekannt, daß die Mucine und ihre Verwandten bis über 30% Glukosamin enthalten können. Es würde uns nicht überraschen, wenn selbst bei ganz gleicher Darstellungsweise für ein und dasselbe Mucin verschieden hohe Zahlen zur Beobachtung kämen, weil es ganz unmöglich ist, diese Proteïne sorgfältig zu reinigen. Auffallender ist es schon, daß das Eieralbumin, das, wie wir gesehen haben, so leicht in Kristallform zu bringen ist, einen sehr verschiedenen Gehalt an Glukosamin aufweist. Nun muß berücksichtigt werden, daß im Eiereiweiß neben dem Albumin und Globulin ein Mucoid, das Ovimucoid, vorhanden ist, das zirka 30% Glukosamin besitzt. Durch die Untersuchungen von *Fr. N. Schulz* und *Zsigmondy*[1]) ist in jüngster Zeit nachgewiesen worden, wie außerordentlich schwer es ist, Eieralbumin selbst nach sechsmaligem Umkristallisieren von kolloidalen Beimengungen zu befreien. Im kristallisierten Eieralbumin sind nun Werte von 16 bis unter 1% an Glukosamin gefunden worden.[2]) Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir diese Differenzen, welche die Fehlergrenzen, die der Bestimmung der Kohlehydrate unbedingt anhaften, weit überschreiten, auf eine verschiedene Reinheit der untersuchten Präparate zurückführen. Es soll damit nicht ausgeschlossen sein, daß dem Eieralbumin eine „Kohlehydratgruppe“ zukommt. Diese Frage ist noch unentschieden. Ganz gleich verhält sich das Serumalbumin. Auch dieses reißt offenbar das im Serum nachgewiesene Serummucoid[3]) mit, das ebenfalls relativ reich an Glukosamin ist. Das Serumglobulin nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als aus ihm neben Spuren von Glukosamin auch Traubenzucker abgespalten worden ist. Das Serumglobulin wird nun durch Ammonsulfatfällung gewonnen. Eine Reinigung in dem Sinne, wie bei den kristallisierenden Eiweißkörpern, ist völlig ausgeschlossen. Nun enthält das Serum neben Traubenzucker offenbar in geringen Mengen auch kompliziertere Kohlehydrate unbekannter Konstitution. Es ist leicht möglich, daß dem gefällten Serumglobulin ein solches Kohlehydrat beigemischt ist. Jedenfalls liegt bis jetzt keine einzige Untersuchung vor,

---

[1]) *Fr. N. Schulz* und *Zsigmondi:* l. c.

[2]) *Emil Abderhalden, Peter Bergell* und *Theodor Dörpinghaus:* Die Kohlehydratgruppe des Serumglobulins, des Serumalbumins und des Eieralbumins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **41**. 530. 1904. Daß durch mehrfaches Umkristallisieren der Glukosamingehalt des Eieralbumins abnimmt, ließ sich durch Versuche direkt nachweisen. Einmal umkristallisiertes Eieralbumin ergab 7% Glukosamin, dreimal umkristallisiertes 4% und siebenmal umkristallisiertes 2·5% Glukosamin. Daß hier die Werte höher liegen als bei dem in der angeführten Arbeit untersuchten Eieralbumin, liegt zum Teil daran, daß hier nur das rohe Osazon gewogen worden ist, während bei ersterem nur das analysereine Osazon in Rechnung gebracht ist.

[3]) *C. N. Zanetti:* Ann. di Chim. e Farmac. **12**. 1897.

welche die Zugehörigkeit des nachgewiesenen stickstofffreien Kohlehydrats zum Eiweißmolekül beweisen würde.

Wenn wir alles, was wir über die „Kohlehydratgruppe" der Proteïne wissen, zusammenfassen, so kommen wir zum Schlusse, daß den Mucinen und Mucoiden eine solche offenbar zukommt, daß dagegen bis jetzt für die übrigen Proteïne eine solche wohl wahrscheinlich gemacht, aber nicht bewiesen worden ist.

Es ist von der größten Wichtigkeit, daß in dieser Frage völlige Klarheit herrscht. Wir werden später sehen, daß viele Umstände es im höchsten Maße wahrscheinlich machen, daß aus Eiweiß Kohlehydrate hervorgehen können. Die Annahme, daß man nach den jetzigen Kenntnissen die „Kohlehydratgruppe" der Proteïne als Quelle der Zuckerbildung aus Eiweiß bezeichnen darf, entbehrt, wie eben angeführt, jeder Stütze. Wenn aus Eiweiß Zucker entsteht, kommen unzweifelhaft in erster Linie die Aminosäuren als Vorstufen in Betracht. Es sei noch erwähnt, daß gerade das Glukosamin anscheinend vom Organismus zur Glykogenbildung gar nicht herangezogen wird.

Es ist gewiß nicht ohne Bedeutung, daß die Mucine und Mucoide, diese auch bei den Avertebraten so verbreiteten Proteïne, gerade Glukosamin besitzen, eine Aminohexose, welche bekanntlich das Chitin aufbaut.

Das Vorhandensein von Kohlehydraten im Eiweiß läßt sich durch gewisse Farbenreaktionen erkennen. Gibt man zu einer Eiweißlösung einige Tropfen einer alkoholischen Lösung von α-Naphtol, und unterschichtet man dann das Gemisch mit konzentrierter Schwefelsäure, so tritt ein violetter Ring an der Berührungsfläche beider Schichten auf. Beim Durchschütteln nimmt die ganze Flüssigkeit einen violetten Farbenton an. Bei Zusatz von Alkohol, Äther oder Kalilauge schlägt die Farbe in Gelb um. Nimmt man statt α-Naphtol Thymol, so wird die Farbe karminrot. Beim Verdünnen wird sie grün. Der Eintritt dieser Reaktion — Molisch-Reaktion[1]) genannt — beruht auf der Bildung von Furfurol aus dem vorhandenen Kohlehydrat unter der Einwirkung der konzentrierten Säure.

Auf die Anwesenheit einer Kohlehydratgruppe ist auch die beim Kochen von Proteïnen mit rauchender Salzsäure eintretende violette bis tiefblaue Farbe der Hydrolysenflüssigkeit bezogen worden, ohne daß jedoch ein einwandfreier Beweis für eine solche Annahme vorliegt. Diese Reaktion wird als die *Liebermann*sche Reaktion bezeichnet.

In diesem Zusammenhang sei auf noch zwei Eiweißreaktionen hingewiesen. Wird zu einer wässerigen Eiweißlösung starke Salpetersäure hinzugefügt, so tritt oft schon in der Kälte, meistens jedoch erst beim Erwärmen Gelbfärbung auf. Fügt man überschüssige Natronlauge zu, so wird die Lösung rotbraun, mit Ammoniak orangefarben. Der Eintritt dieser Reaktion, Xanthoproteïnreaktion genannt, beruht auf der Bildung von Nitro-

---

[1]) *Hans Molisch:* Zwei neue Zuckerreaktionen. Monatshefte für Chemie. 7. 198. 1888.

derivaten und ist nach *Salkowski*[1]) an das Vorhandensein der aromatischen Gruppen gebunden.

Alle bis jetzt angeführten Eiweißreaktionen ließen sich auf bestimmte Gruppen zurückführen und kommen den einzelnen Proteïnen nur insoweit zu, als sie diese enthalten. So gehört die Schwarzfärbung, welche eintritt, wenn man Proteïne mit Alkalilauge und einem Bleisalze kocht, der schwefelhaltigen Gruppe an. Sie beruht auf der Bildung von Schwefelblei. Die Tyrosingruppe bedingt die *Millon*sche, das Tryptophan die Glyoxylsäurereaktion. Der Kohlehydratgruppe entspricht die Molisch-Reaktion und vielleicht auch die *Liebermann*sche. Die Xanthoproteïnreaktion endlich weist auf die Anwesenheit von aromatischen Gruppen hin. Nun kennen wir eine wichtige Farbenreaktion, welche keiner Gruppe als solcher zukommt. Es ist dies die Biuretreaktion. Wird zu einer Eiweißlösung eine reichliche Menge von Natron- oder Kalilauge zugegeben und nun vorsichtig tropfenweise eine verdünnte Lösung von Kupfersulfat, so tritt eine blau- bis rosaviolette Färbung auf, die erst bei ziemlich reichlichem Zusatz von Kupfersulfat in Blau umschlägt. Den höheren Abbauprodukten des Eiweiß, den Albumosen und Peptonen, kommt eine rein rote Färbung zu.

Die eben angeführten Spaltprodukte der Proteïne sind zunächst durch Hydrolyse mit Mineralsäuren und auch mit Alkalien erhalten worden. Man kann sich wohl vorstellen, daß hierbei sekundäre Umwandlungen bewirkt werden. Es hat denn auch nicht an Stimmen gefehlt, welche das Vorkommen dieser großen Zahl von Aminosäuren in Abrede stellten und im Proteïn gewisse Kerne annahmen, aus denen bei der Hydrolyse mit den genannten Agentien die verschiedenartigen Aminosäuren hervorgehen sollten.[2]) So wäre es denkbar, daß Ornithin, Prolin und Aminovaleriansäure aus derselben Atomgruppierung herstammen, ebenso einerseits Lysin und Leucin und andrerseits Tyrosin und Phenylalanin. Eine solche Annahme wird schon durch den Umstand unwahrscheinlich gemacht, daß Säuren und Alkalien, soweit unsere Kenntnisse reichen, die einzelnen Aminosäuren immer in demselben Mengenverhältnisse liefern. Für ein Vorhandensein der einzelnen Aminosäuren im Proteïnmolekül spricht auch ihr Auftreten in keimenden Pflanzen und auch unter besonderen Bedingungen im tierischen Organismus. Den wichtigsten Beweis für ihr primäres Vorkommen liefert jedoch ihr Auftreten bei der Verdauung. Die Eiweißkörper zerfallen unter der Einwirkung der proteolytischen Fermente und speziell des Trypsins in Aminosäuren. Der Abbau durch Fermente ist der denkbar mildeste Eingriff. Er geht bei 37° vor sich. Es sind aus Verdauungsgemischen alle bis jetzt bekannten Aminosäuren gewonnen worden. Eine Ausnahme machen nur das Phenylalanin und die Diaminotrioxydodekansäure. Auf letztere ist

[1]) *E. Salkowski:* Kleine Mitteilungen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **12.** 211. 1887. (II. Über die Farbenreaktionen des Eiweiß. S. 215.)

[2]) Vgl. *O. Loew:* Einige Bemerkungen über die Zuckerbildung aus Proteïnstoffen. *Hofmeisters* Beiträge. **1.** 567. 1900.

nie gefahndet worden, und erstere findet sich offenbar in einer dem proteolytischen Ferment nicht zugänglichen Bindung.

Im tierischen Organismus unterliegt das in den Darmkanal eingeführte Eiweiß hauptsächlich der Einwirkung zweier proteolytischer Fermente, nämlich des **Pepsins** und des **Trypsins**. Wir werden später ausführlicher auf das Verhalten der Eiweißkörper bei der natürlichen Verdauung eingehen. Hier interessiert uns zunächst nur, welche Resultate bei der künstlichen Verdauung, d. h. bei der Verdauung von Eiweißkörpern außerhalb des Magendarmkanals gewonnen worden sind. Wir müssen zum vornherein bemerken, daß in den Einzelheiten der Ergebnisse dieser Forschungen mancherlei Widersprüche sich finden. Sie sind zum größten Teil auf die Art der verwendeten Fermente zurückzuführen. Bis vor kurzem war der physiologische Chemiker auf Organextrakte, sei es vom Magen, sei es aus der Pankreasdrüse angewiesen, ja zum Teil sind sogar die genannten Organe direkt verwendet worden. Nun wissen wir, daß in den Geweben eine große Zahl von Fermenten vorhanden sind, welche nach unseren Vorstellungen des Zellstoffwechsels weit energischer und vor allem auch nach ganz anderer Richtung hin wirken, als die Verdauungsfermente. Es unterliegt keinem Zweifel, daß viele Beobachtungen auf die Mitwirkung derartiger Gewebsfermente zurückzuführen sind. Jetzt sind wir durch die ausgezeichneten Methoden, die *Pawlow*[1]) und seine Schüler ausgearbeitet haben, in die Lage gekommen, die Verdauungssäfte in reinster Form zu verwenden. Es gelingt einesteils, durch Herstellung eines kleinen Magens, d. h. durch die Bildung eines eigenen, für sich abgeschlossenen Magens aus einem Teil der gesamten Magenwand, reinen Magensaft ohne jede Beimengung von Nahrungsresten zu erhalten. Anderenteils erhält man durch Anlegung einer Pankreasfistel, d. h. durch die Einheilung des die Einmündungsstelle des Pankreasganges tragenden Duodenalschleimhautstückes in die Bauchwand, reinen, wasserklaren Pankreassaft. Wie wir später sehen werden, ist dieser Saft, wenn das die Papille tragende Stück Darmschleimhaut weggeschnitten wird, nicht wirksam. Er muß zuerst aktiviert werden, am besten durch Zusatz von Darmsaft. Nur mit diesen reinen Fermentlösungen darf gearbeitet werden, wenn man einwandfreie Resultate erhalten will.

Bei der Verdauung der Eiweißkörper, es sei hier als Beispiel Edestin gewählt, entstehen nicht sofort Aminosäuren. Man sieht zunächst als auffallendste Erscheinung, daß der Eiweißkörper in ganz kurzer Zeit in Lösung geht.[2]) Zu gleicher Zeit bemerkt man auch, daß das Verdauungsgemisch dialysierbare Stoffe enthält, die noch keine Aminosäuren sind.

---

[1]) *J. P. Pawlow:* Die physiologische Chemie des Verdauungskanals. Ergebnisse der Physiologie. (Asher & Spiro). Jg. I. S. 246. 1902.

[2]) Die ersten Beobachtungen über die tryptische Verdauung stammen von *Corvisart:* Sur une fonction peu connue du pancréas: la digestion des aliments azotées. Gaz. hebdom. Nr. 15. 16. 19. 1857 und *W. Kühne: Virchows* Arch. **39**. 130. 1867. Vgl. auch *Emil Abderhalden:* Abbau und Aufbau der Eiweißkörper im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. S. 17. 1905.

Auch kann man das Verdauungsgemisch kochen, ohne daß Koagulation eintritt. Man stellt sich vor, daß das Eiweißmolekül durch hydrolytische Spaltung in Produkte mit niedrigerem Molekulargewicht übergegangen ist, und bezeichnet als die ersten höheren Spaltprodukte die Albumosen, aus denen dann die Peptone hervorgehen. Scharfe Grenzen zwischen diesen beiden lassen sich nicht ziehen. Der Begriff der Albumosen und Peptone ist kein chemischer im engeren Sinne. Er ist seiner ganzen Geschichte nach ein „biologischer" und umfaßt auch kein chemisches Individuum, sondern eine Gruppe von Verbindungen, die sich vorübergehend in einem ähnlichen Zustand befinden. Vorläufig können wir mit diesen Namen wenig anfangen. Man ist nicht bei der Unterscheidung von Albumosen und Peptonen stehen geblieben, sondern man hat darüber hinaus je nach den Löslichkeitsverhältnissen, nach der Fällungsgrenze usw. einzelne Untergruppen ausgeschieden und mit neuen Namen belegt. Man hat auch gefunden, daß die Albumosen und Peptone bei verschiedenen Eiweißarten verschiedene sind und hat sie mit dem Namen des betreffenden Eiweißkörpers gekennzeichnet. Man spricht von Globulosen, Vitellosen etc. Es ist nicht daran zu zweifeln, daß wenigstens ein großer Teil dieses verschiedenen Verhaltens auf den Aufbau an verschiedenen Aminosäuren und deren Anordnung zurückzuführen ist, und daß in absehbarer Zeit diese rein biologischen Begriffe durch chemische ersetzt sein werden. Vorläufig ist die Forschung unseren tatsächlichen Kenntnissen weit vorausgeeilt und hat zu manchen Resultaten geführt, welche vorläufig einer sicheren Grundlage entbehren, auf die man jedoch später gewiß eingehend zurückkommen wird. Wir sehen aus diesen Gründen von all den zahlreichen speziellen Albumosen und Peptonen ab und begnügen uns mit den einfachen Begriffen. Die Albumosen sind im allgemeinen dadurch charakterisirt, daß sie bei der Sättigung ihrer Lösung mit Ammonsulfat fallen, während die Peptone in Lösung bleiben. Wir können nach dem Verhalten eines Verdauungsgemisches gegen Ammonsulfat entscheiden, wie weit die Verdauung schon fortgeschritten ist.

Bis zu diesem Punkte scheinen die durch die Pepsinsalzsäure des Magensaftes und durch das Trypsin des Pankreassaftes bewirkten Veränderungen des Eiweißmoleküls ganz ähnlich zu verlaufen. Bei beiden entstehen Albumosen und Peptone. Selbstverständlich kann die Wirkung des Pepsins trotz dieser rein äußerlichen Übereinstimmung eine ganz andere sein als die des Trypsins. Es kann an ganz anderen Stellen das Eiweißmolekül angreifen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß auch bei der Magensaftverdauung Produkte in größerer Menge entstehen, die zweifelsohne niedrigere Spaltprodukte als die Peptone darstellen und zum Teil auch keine Biuretreaktion mehr geben. Einfache Aminosäuren konnten jedoch mit Ausnahme von Spuren von Tyrosin nicht aufgefunden werden.[1])

---

[1]) *Emil Abderhalden* und *Otto Rostoski:* Die Monoaminosäuren des „Edestins" aus Baumwollsamen und dessen Verhalten gegen Magensaft. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 44. 265. 1905.

Die Verdauung mit Trypsin geht viel weiter. Sehr bald sieht man an den Wänden des Gefäßes, in dem das Verdauungsgemisch sich befindet, kristallinische Abscheidungen auftreten. Es ist dies Tyrosin, das wegen seiner Schwerlöslichkeit ausfällt. Es wird sehr rasch aus dem Eiweiß abgespalten. Es läßt sich nach 48 Stunden und auch nach kürzerer Zeit fast das ganze im Eiweiß enthaltene Tyrosin als solches isolieren.[1]) Bei der Verdauung des Edestins aus Baumwollsamen ist z. B. folgende Beobachtung gemacht worden.[2])

	Tyrosin, abgeschieden in Prozenten des im Edestin enthaltenen Tyrosins nach			
Dauer der Verdauung:	1 Tag	2 Tagen	3 Tagen	8 Tagen
	78·4	97 6	97·6	100

Ebenso schnell wie das Tyrosin werden offenbar auch Tryptophan, dessen Auftreten sehr leicht durch die Violettfärbung nach Zusatz von Bromwasser und Essigsäure zu der Verdauungsflüssigkeit festgestellt werden kann und Cystin abgeschieden. Die übrigen Aminosäuren folgen erst ganz allmählich. Es ist dieses Verhalten besonders für die Glutaminsäure genauer festgestellt worden. Es ergeben sich für diese Aminosäure folgende Werte in Prozenten der gesamten im Edestin enthaltenen Glutaminsäure:

Dauer der Verdauung:	1 Tag	2 Tage	3 Tage	8 Tage	16 Tage
	4·3	7·4	10·9	31·1	60·2

Ganz ähnlich verhielten sich auch Alanin, Leucin, Aminovaleriansäure und die Asparaginsäure, während das α-Prolin und Phenylalanin in keinem Falle in der Verdauungsflüssigkeit nachzuweisen waren.

Eine Erklärung für dieses eigentümliche Verhalten gaben die folgenden Beobachtungen.[3]) Werden Kaseïn, Edestin, Serumglobulin, Eieralbumin, Hämoglobin, Fibrin mit Pankreatin[4]) oder auch mit Pankreassaft verdaut, so lassen sich im Verdauungsgemisch alle Monoamino- und Diaminosäuren nachweisen, mit Ausnahme von Prolin und Phenylalanin. Auch wenn der Verdauung mit Trypsin eine solche mit Pepsinsalzsäure vorausgeschickt wird[5]), treten diese Aminosäuren entweder gar nicht oder doch nur

---

[1]) *Emil Abderhalden* und *Béla Reinbold:* Die Monoaminosäuren des „Edestins" aus Sonnenblumensamen und dessen Verhalten gegen Pankreassaft. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 284. 1905.

[2]) *Emil Abderhalden* und *Béla Reinbold:* Der Abbau des Edestins aus Baumwollsamen durch Pankreassaft. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 159. 1905.

[3]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Über die Verdauung einiger Eiweißkörper durch Pankreasfermente. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **39**. 81. 1903.

[4]) Es war bei diesen Versuchen ein Handelspräparat von Trypsin verwendet worden. Ebenso war das Pepsinpräparat nicht in dem oben genannten Sinne einwandfrei. Es ist sehr wahrscheinlich, daß letzteres das Eiweiß weiter abgebaut hat, als der Magensaft es tut.

[5]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Über die Verdauung des Kaseïns durch Pepsinsalzsäure und Pankreasfermente. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **40**. 215. 1903.

in geringer Menge auf. Nun läßt sich aus dem Verdauungsgemisch mit Phosphorwolframsäure aus großer Verdünnung ein Produkt fällen, das seinem ganzen Verhalten nach aus einem Gemisch komplizierterer Verbindungen besteht. Es gibt bald Biuretreaktion, bald keine, je nach der Dauer der Verdauung. Es lassen sich aus ihm keine freien Aminosäuren isolieren, wohl aber findet man solche, wenn man es mit rauchender Salzsäure oder 25%iger Schwefelsäure aufspaltet. Neben geringen Mengen von Alanin, Leucin, Asparaginsäure, Glutaminsäure findet man große Mengen von α-Prolin und Phenylalanin und bei den Glykokoll enthaltenden Proteïnen auch diese Aminosäure in Mengen, die ungefähr den aus dem betreffenden Eiweiß selbst erhaltenen entsprechen. Offenbar enthält das Proteïn Gruppen von Aminosäuren, welche der Einwirkung des Fermentes widerstehen. Von ganz besonderem Interesse ist auch die verschieden rasche Abspaltung der einzelnen Aminosäuren.

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, daß der fermentative Abbau ein stufenweiser ist. Es tritt nicht ein plötzlicher Zerfall des Proteïns ein. Das folgende Schema gibt einen Überblick über die Hydrolyse durch das Pankreasferment, das Trypsin:

Eiweiß
|
Albumosen
|
Peptone

Gemisch von aus mehreren Aminosäuren bestehenden komplizierteren Verbindungen „Polypeptid“	Tyrosin, Tryptophan, Cystin, Alanin, Aminovaleriansäure, Leucin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Histidin, Lysin, Arginin.

Das aus mehreren noch in Zusammenhang sich befindenden Aminosäuren bestehende Produkt, das vorläufig als „Polypeptid“ bezeichnet sei, ist je nach der Eiweißart verschieden. Beim Edestin war seine Menge kleiner als beim Kaseïn und bei diesem geringer als beim Serumglobulin.

Aus der erwähnten Arbeit von *Abderhalden* und *Reinbold*[1]) geht klar und deutlich hervor, daß auch die Peptone, die noch die typische rote Biuretreaktion geben, nicht ohne weiteres in Aminosäuren zerfallen. Es müssen unbedingt zwischen den Peptonen und den Aminosäuren Zwischenglieder vorhanden sein. Auch hier kommt der stufenweise Abbau klar zum Ausdruck. Es ist nicht zu bezweifeln, daß als Zwischenprodukte die bald zu besprechenden einfacheren Peptide auftreten. Wir werden auf diese Verhältnisse noch zurückkommen.

Als wichtigste Ergebnisse dieser Untersuchungen möchten wir hervorheben, daß durch sie bewiesen wird, daß die durch Säuren und Alkalien aus dem Eiweiß abspaltbaren Aminosäuren als solche im Eiweiß vorge-

bildet sind und nicht durch sekundäre Prozesse entstehen. Ferner, daß trotz frühzeitigen Auftretens von kristallinischen Spaltprodukten der fermentative Abbau noch gar nicht weit vorgeschritten zu sein braucht. Es ist schon alles Tyrosin in der Verdauungsflüssigkeit nachweisbar, wenn z. B. von der Glutaminsäure nur etwa 7% der im Eiweiß enthaltenen gesamten Menge in Freiheit gesetzt worden ist.

Außer dem Pepsin und dem Trypsin kommt als eiweißspaltendes Ferment des Darmkanals noch das von *O. Cohnheim*[1]) aufgefundene Erepsin in Betracht. Es wirkt nicht auf die Proteïne selbst ein, sondern nur auf die Abbauprodukte, auf die Albumosen und Peptone. Eine Ausnahme machen nur das Kaseïn, die Protamine und die Histone. Auch sie werden vom Erepsin angegriffen. Die Abbauprodukte sind dieselben wie beim Trypsin. Es ist vorläufig schwer, sich ein Urteil über die Existenzberechtigung dieses Fermentes zu bilden. Es soll nach den Untersuchungen von *Vernon*[2]) im ganzen Tierreich weit verbreitet und in allen Geweben anzutreffen sein. Es ist überhaupt schwer zu beurteilen, ob die proteolytischen Fermente einheitlich, oder aber, ob sie als Gemische verschieden wirkender Fermente aufzufassen sind. Es wäre ja an und für sich bei der großen Spezifizität[3]), die der Fermentwirkung zukommt, nicht undenkbar, daß für jeden Eiweißkörper, resp. für bestimmte Gruppen von Eiweißkörpern besondere Fermente vorhanden wären. Andrerseits könnte man auch vermuten, daß beim Abbau von Stufe zu Stufe immer wieder ein neues Ferment in Aktion tritt, in derselben Weise, wie bei den Kohlehydraten der Abbau durch Diastase nur bis zur Maltose geht und die Spaltung dieser der Maltase überlassen bleibt.[4])

Selbstverständlich werden auch in den Geweben und Zellen proteolytische Fermente tätig sein, und viele Beobachtungen sprechen dafür, daß der Abbau auch in diesen ganz ähnlich erfolgt, wie es eben für das Trypsin beschrieben worden ist. Nicht nur die tierische Zelle verfügt über derartige Fermente, sondern auch die Pflanzenzelle. Besonders bekannt ist das im Milchsaft der Melone, der Carica papaya, aufgefundene Papayotin. Es wirkt sehr stark eiweißlösend. Seine Wirkung scheint der

---

[1]) *O. Cohnheim:* Die Umwandlung des Eiweiß durch die Darmwand. Zeitschr. für physiol. Chemie. **33**. 451. 1901; und: Weitere Mitteilungen über das Erepsin. Ebenda. **35**. 134. 1902. Vgl. auch *S. Salaskin:* Über das Vorkommen des Albumosen respektive Peptone spaltenden Fermentes (Erepsin von *Cohnheim*) im reinen Darmsafte von Hunden. Ebenda. **35**. 419. 1902.

[2]) *H. M. Vernon:* Allgemeine Verbreitung des Erepsins im tierischen Organismus. Journal of Physiol. **32**. 33. 1904; und: Der funktionelle Zustand der Gewebe, gemessen durch ihren Gehalt an aktivem Erepsin. Journal of Physiol. **33**. 81. 1905.

[3]) Vgl. Vorlesung Fermente.

[4]) Vgl. u. a.: *W. M. Bayliss* und *E. H. Starling:* On the uniformity of the pancreatic mechanism in vertebrata. Journal of Physiology. **29**. 174. 1903. — *Karl Mays:* Beiträge zur Kenntnis der Trypsinwirkung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **38**. 428. 1903. — *Leo Pollak:* Zur Frage der einheitlichen und spezifischen Natur des Pankreastrypsins. *Hofmeisters* Beiträge. **6**. 95. 1904. — *K. Kiesel*. Über weitgehende Spezifizität einiger Verdauungsfermente. *Pflügers* Archiv. **108**. 334. 1905.

des Trypsins ähnlich zu sein.[1]) Ganz analog wirkende Fermente sind auch aus anderen Pflanzen, so aus dem Saft des Feigenbaumes, Ficus Carica und macrocarpa, isoliert worden. Andere Pflanzen, wie die Ananas, sollen ein mehr dem Pepsin entsprechendes Ferment besitzen.

Von größtem Interesse ist es, daß es Pflanzen gibt, welche auch nach außen Produkte sezernieren, die den Verdauungssäften der tierischen Organismen entsprechen. Es ist dies die große Gruppe der fleischfressenden Pflanzen. Es sei hier nur an die auch bei uns in unseren Torfsümpfen wachsende Drosera und Pinguicula, an die unsere Bäche und Tümpel bevölkernden Utrikulariaarten erinnert. In vergrößertem Maßstabe arbeiten die Nepentesarten, die Dionaea muscipula etc. Es ist noch fraglich, ob die Wirkung der produzierten Fermente mehr derjenigen des Pepsins oder derjenigen des Trypsins entspricht. Es ist auch die Vermutung ausgesprochen worden, daß wenigstens für Nepentes die verdauende Wirkung auf Bakterien zurückzuführen sei.

Auch bei den Kryptogamen sind proteolytische Fermente weit verbreitet und in vielen Einzelfällen nachgewiesen worden.

Bevor wir zu der Frage übergehen, in welcher Weise die eben angeführten Bausteine des Eiweißmoleküls miteinander verknüpft sind, müssen wir noch einiger Produkte gedenken, welche bei der Spaltung der Proteïne aufgefunden worden sind, welche jedoch zum Teil höchstwahrscheinlich im Eiweißmolekül nicht vorgebildet vorhanden sind.

Hierher gehört das Leucinimid. Es ist das Anhydrid des Leucins, ein 3·6 Diisobutyl—2·5 Diacipiperazin:

$$\begin{array}{l} C_4H_9.CH.NH.CO \\ \qquad\quad | \qquad\quad | \\ \qquad\quad CO.NH.CH.C_4H_9. \end{array}$$

Es wurde bei der Hydrolyse durch Säuren bereits von *Ritthausen*[2]) beobachtet. Ferner ist es von *Cohn*[3]) beschrieben worden. In neuerer Zeit ist es nun auch bei der peptischen und tryptischen Verdauung von *Salaskin* und *Kowalewsky*[4]) in allerdings sehr geringen Mengen beobachtet worden.[5]) Es ist noch nicht erwiesen, ob das Leucinimid im Eiweißmolekül

---

[1]) *O. Emmerling:* Über die Eiweißspaltung des Papayotins. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 695. 1902.

[2]) *Ritthausen:* Die Eiweißkörper der Getreidearten etc. Bonn 1872.

[3]) *Rudolf Cohn:* Über eine quantitative Eiweißspaltung durch Salzsäure. Auffindung eines Pyridinderivates. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **22**. 153. 1896/97. — Über Bildung von Basen aus Eiweiß. Ebenda. **29**. 283. 1900.

[4]) *S. Salaskin* und *Katharina Kowalewsky:* Über die Wirkung des reinen Hundemagensaftes auf das Hämoglobin resp. Globin. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **38**. 567. 1903.

[5]) Wir haben selbst vergeblich aus den peptischen und tryptischen Verdauungsprodukten Leucinimid zu isolieren versucht. Es gelingt allerdings, mit Essigäther aus dem Verdauungsgemisch etwas in Lösung zu bringen. Seine leichte Löslichkeit in verdünnter Salzsäure beweist, daß Leucinimid nicht vorlag. Dagegen gelang es, aus Kaseïn, das mit 25%iger Schwefelsäure hydrolysiert worden war, zirka 1% Leucinimid zu gewinnen.

vorgebildet ist. Es ist wohl möglich, daß es sekundär vielleicht aus einem Leucylleucin entsteht.

Ein sicher sekundär entstandenes Produkt ist die von *Mörner*[1]) nachgewiesene Brenztraubensäure, $CH_3.CO.COOH$. Sie bildet sich höchstwahrscheinlich aus Alanin, Serin oder Cystin. Fraglich ist die Abstammung der schon von *Suter*[2]) beobachteten α-Thiomilchsäure. Sie läßt sich nicht ohne weiteres vom Cystin ableiten, da dieses die Thiogruppe in β-Stellung hat. Ein sicher sekundäres Spaltprodukt ist das Ornithin, das sich, wie wir schon gesehen haben, vom Arginin herleitet.

Die Eiweißsubstanzen unterliegen sehr leicht der Fäulnis.[3]) Auch im Darm werden sie von Bakterien zersetzt. Es ist wichtig, die hierbei auftretenden Verbindungen zu kennen. Sie lassen sich alle auf die bereits angeführten Aminosäuren zurückführen. Die Bakterien bauen das Eiweiß zunächst in ganz gleicher Weise ab, wie die proteolytischen Fermente und vor allem das Trypsin. Es entstehen Albumosen, Peptone und schließlich Aminosäuren. Der Abbau bleibt bei diesen jedoch nicht stehen. Die Bakterien zerlegen diese nach zwei Richtungen. Einerseits spalten sie die Aminogruppe ab. Es verbleiben einfache Säuren: aus Glykokoll entsteht Essigsäure, aus Alanin Propionsäure, aus Aminovaleriansäure Valeriansäure etc. Die in Fäulnisgemischen aufgefundene δ-Aminovaleriansäure kann aus Ornithin sich bilden oder aber durch Aufspaltung des Pyrrolringes der α-Pyrrolidinkarbonsäure entstehen. Ferner sind aufgefunden: Bernsteinsäure, Phenylpropionsäure, p-Oxyphenylpropionsäure und Skatolessigsäure. Andrerseits wird durch Bakterienwirkung Kohlensäure aus den Aminosäuren abgespalten. Es ist dies, wie bereits erwähnt wurde, beim Lysin, das Pentamethylendiamin = Kadaverin liefert, und beim Arginin resp. Ornithin, aus dem das Tetramethylendiamin = Putrescin hervorgeht, beobachtet worden.

---

[1]) *K. A. H. Mörner:* Brenztraubensäure unter den Spaltungsprodukten der Proteïnstoffe. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 121. 1904.

[2]) *Suter:* Über die Bindung des Schwefels im Eiweiß. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **20**. 564 (577). 1895. — Vgl. auch *E. Friedmann:* Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Beziehungen der schwefelhaltigen Eiweißabkömmlinge. 2. Mitteilung: α-Thiomilchsäure, ein Spaltungsprodukt der Keratinsubstanzen. *Hofmeisters* Beiträge. **3**. 184. 1902. — *K. A. H. Mörner:* Ist α-Thiomilchsäure ein unmittelbares Spaltungsprodukt der Proteïnstoffe? Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 365. 1904.

[3]) Es sei hier auf die Arbeiten von *E.* u. *H. Salkowski*, *v. Nencki*, *E. Baumann* und *C. Brieger* hingewiesen: *E.* u. *H. Salkowski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **8**. 417. 1884; ebenda. **9**. 8. 1884; ebenda. **9**. 491. 1885. — *E. Salkowski:* Ebenda. **27**. 302. 1899. — *M. Nencki:* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **7**. 1593. 1874; ebenda. **8**. 336. 1875; ebenda. **10**. 1032. 1877; Journal f. prakt. Chemie. **26**. 47. 1882; Zeitschr. f. physiol. Chemie. **4**. 371. 1880; Zentralbl. f. d. med. Wissensch. Nr. 47. 1878 und *Marceli Nencki:* Opera ommia. Bd. I. S. 92. 113. 144. 244. 246 ff. 674. 537. 354 und 418 etc. — *E. Baumann:* Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **12**. 1450. 1879; Zeitschr. f. physiol. Chemie. **4**. 304. 1880; **6**. 183. 1882; **7**. 282. 553. 1883; **20**. 583. 1895. — *E. Baumann* u. *L. Brieger:* Ebenda. **3**. 149. 284. 1879. — *L. Brieger:* Journal. f. prakt. Chemie. **17**. 124. 1877; Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **10**. 1027. 1877; **12**. 1986. 1879; Zeitschrift f. physiol. Chemie. **2**. 241. 1878; **3**. 134. 1879; **4**. 414. 1880; **5**. 366. 1881. — Vgl. auch *L. Brieger:* Die Ptomaine. Berlin 1886.

Aus Phenylalanin entsteht unter Kohlensäureabspaltung Phenyläthylamin: $C_6H_5.CH_2.CH_2NH_2$ und aus Tyrosin Oxyphenyläthylamin. In der Regel bleibt der Abbau auch bei diesen Produkten nicht stehen. Sie werden weiter oxydiert. Man kann sich diese weitere Einwirkung für das Tyrosin = p-Oxyphenylaminopropionsäure wie folgt vorstellen:

p-Oxyphenylaminopropionsäure	$C_6H_4.OH.CH_2.CHNH_2.COOH$
p-Oxyphenylpropionsäure	$C_6H_4.OH.CH_2.CH_2.COOH$
p-Oxyphenylessigsäure	$C_6H_4.OH.CH_2.COOH$
p-Oxymandelsäure	$C_6H_4.OH.CH(OH).COOH$
p-Kresol	$C_6H_4.OH.CH_3$
Phenol	$C_6H_5.OH$.

Ganz gleich durchläuft das Phenylalanin, die Phenylaminopropionsäure die folgenden Stufen: Phenylpropionsäure und Phenylessigsäure. Das Tryptophan, die Skatolaminoessigsäure liefert Skatolessigsäure, Skatolkarbonsäure, Skatol und Indol. Wir werden dem Phenol, Indol und Skatol auch im tierischen Organismus begegnen. Sie entstehen bei der Darmfäulnis und erscheinen an Schwefelsäure gebunden im Harn. Aus dem Cystin entwickelt sich Schwefelwasserstoff.

Vorlesung IX.

Eiweißstoffe.

III.

Zusammensetzung der einzelnen Proteïne. Konstitution.

Am Aufbau der Proteïne beteiligen sich, soweit sich unsere Kenntnisse erstrecken, ausschließlich Aminosäuren. Eine Ausnahme macht nur die Aminohexose, das Glukosamin, das sich in manchen Eiweißarten vorfindet. Die Zahl der bis jetzt bekannten Aminosäuren ist eine recht große. Sie umfaßt folgende Reihe: Glykokoll, Alanin, Aminovaleriansäure, Leucin, Isoleucin, α-Pyrrolidinkarbonsäure (Prolin), Oxypyrrolidinkarbonsäure (Oxyprolin), Serin, Phenylalanin, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Tyrosin, Cystin, Tryptophan, Lysin, Histidin, Arginin und die Diaminotrioxydodekansäure. Es ist nun von dem größten Interesse zu erfahren, ob die bis jetzt bekannten Proteïne sämtlich dieselben Bausteine besitzen, oder aber, ob gewisse Gruppen durch den Gehalt an bestimmten Aminosäuren ausgezeichnet sind. Auch interessiert uns die Frage, in welchen Mengenverhältnissen die einzelnen Aminosäuren in den einzelnen Proteïnen vorhanden sind. Es wäre ja denkbar, daß die Unterschiede zwischen den verschiedenartigen Proteïnen durch ein wechselndes Verhältnis der Quantitäten an einzelnen Aminosäuren bedingt sind. Andrerseits ist eine möglichst quantitative Bestimmung der Bausteine des Eiweiß von größter Bedeutung für die weitere Forschung auf diesem Gebiete. Wir möchten gerne wissen, einen wie großen Teil des gesamten Eiweißmoleküls wir bereits kennen. Nun besitzen wir zur quantitativen Bestimmung der Aminosäuren keine Methoden. Wir können wohl einzelne Spaltprodukte, wie das Tyrosin und die Glutaminsäure recht genau bestimmen, bei den meisten der übrigen Aminosäuren sind wir auf Annäherungswerte angewiesen. Bis vor wenigen Jahren waren unsere Kenntnisse über den Aufbau der Proteïne sehr dürftig. Wohl waren einzelne

Aminosäuren nachgewiesen und speziell durch die Untersuchungen von *A. Kossel* die Beteiligung des Lysins, Arginins und Histidins am Aufbau verschiedener Eiweißkörper nach der quantitativen Seite verfolgt worden, im übrigen hatte man sich jedoch begnügt, einzelne Eiweißkörper in möglichst reiner Form darzustellen und sie untereinander auf Grund ihrer elementaren Zusammensetzung zu vergleichen. Einen Wendepunkt in der ganzen Eiweißchemie bedeutet daher die Einführung einer neuen Methode zur Isolierung der Aminosäuren durch *Emil Fischer.*[1]) Sie beruht kurz gesagt auf der Bildung der Ester der Monoaminosäuren und deren fraktionierter Destillation. Durch Verseifung der Aminosäureester werden dann die Aminosäuren zurückgewonnen. Da deren Ester einen zum Teil weit auseinanderliegenden Siedepunkt haben, gelingt es durch deren Destillation schon eine recht weitgehende Trennung der einzelnen Aminosäuren herbeizuführen. Mit Hilfe dieser Methode sind nun eine große Zahl von Proteïnstoffen genau untersucht worden. Wir wollen in den folgenden Übersichten die erhaltenen Resultate nach der früher gegebenen Einteilung der Proteïne geordnet wiedergeben. Es ist dabei zu bemerken, daß die angeführten Zahlen für die Aminosäuren nur Minimalzahlen darstellen. Da alle Eiweißarten unter genau denselben Bedingungen auf ihren Gehalt an Monoaminosäuren geprüft worden sind, sind die einzelnen Proteïne ihrer Zusammensetzung nach unter sich gut vergleichbar. Die angegebenen Werte beziehen sich auf 100 *g* aschefreies, bei 100° getrocknetes Eiweiß.

1. Gruppe der Albumine.

	Serumalbumin[2])	Eieralbumin[3])
Glykokoll	0	0
Alanin	2·7	2·1
Leucin	20·0	6·1
α-Prolin	1·0	2·25
Phenylalanin	3·1	4·4
Glutaminsäure	7·7	8·0
Asparaginsäure	3·1	1·5
Cystin	2·3	0·2
Serin	0·6	—
Tyrosin	2·1	1·1
Tryptophan	vorhanden	vorhanden

[1]) *Emil Fischer:* Über die Hydrolyse des Kaseïns durch Salzsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **33**. 151. 1901.

[2]) *Emil Abderhalden:* Hydrolyse des kristallisierten Serumalbumins aus Pferdeblut. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **37**. 495. 1903.

[3]) *Emil Abderhalden* und *Fritz Pregl:* Die Monoaminosäuren des kristallisierten Eieralbumins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 24. 1905.

2. Gruppe der Globuline.

	Serum-globulin[1])	Edestin aus Hanfsamen[3])	Edestin aus Baumwollsamen[4])	Edestin aus Sonnenblumensamen[5])
Glykokoll	3·5	3·8	1·2	2·5
Alanin	2·2	3·6	4·5	4·5
Aminovaleriansäure	vorhanden	vorhanden	vorhanden	0·6
Leucin	18·7	20·9	15·5	12·9
α-Prolin	2·8	1·7	2·3	2·8
Phenylalanin	3·8	2·4	3·9	4·0
Glutaminsäure	8·5 [2])	6·3	17·2	13·0
Asparaginsäure	2·5	4·5	2·9	3·2
Cystin	0·7	0·25	—	—
Serin	—	0·33	0·4	0·2
Tyrosin	2·5	2·1	2·3	2·0
Tryptophan	vorhanden	vorhanden	vorhanden	vorhanden
Oxyprolin	—	2·0	—	—
Lysin	—	1·0	—	—
Arginin	—	11·7	—	—
Histidin	—	1·1	—	—

[1]) *Emil Abderhalden:* Abbau und Aufbau der Eiweißkörper im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 17. 1905.

[2]) *Emil Abderhalden* und *Franz Samuely:* Beiträge zur Frage nach der Assimilation des Nahrungseiweiß im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 193. 1905.

[3]) *Emil Abderhalden:* Hydrolyse des Edestins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **37**. 499. 1903 und Nachtrag zur Hydrolyse des Edestins. Ebenda. **40**. 249. 1903.

[4]) *Emil Abderhalden* und *Otto Rostoski:* Die Monoaminosäuren des „Edestins" aus Baumwollsamen und dessen Verhalten gegen Magensaft. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 265. 1905.

[5]) *Emil Abderhalden* und *Béla Reinbold:* Die Monoaminosäuren des „Edestins" aus Sonnenblumensamen und dessen Verhalten gegen Pankreassaft. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 284. 1905.

3. Gruppe der Pflanzenkaseïne, Phytovitelline, Legumine etc.

	In Alkohol lösliche Proteïne				
	Gliadin aus Weizenmehl[1])	Zeïn[2])	Konglutin aus Samen von Lupinus[5])	Legumin[7])	Eiweiß aus Kiefernsamen[8])
Glykokoll	0·9	nicht bestimmt	0·8	1·0	0·6
Alanin	2·7	0·5	2·5	2·8	1·8
Aminovaleriansäure	0·33	vorhanden	1·1	1·0	vorhanden
Leucin	6·0	11·2	6·75	8·2	6·2
α-Prolin	2·4	1·5	2·6	2·3	2·8
Phenylalanin	2·6	7·0	3·1	2·0	1·2
Glutaminsäure	31·5	11·8	6·5	6·3	7·8
Asparaginsäure	1·3	1·0	3·0	4·0	1·8
Serin	0·12	—	vorhanden	—	0·08
Tyrosin	2·4	10·1[3])	2·1	2·8	1·7
Tryptophan	ca. 1·0	—	vorhanden	—	vorhanden
Lysin	0	0	2·1	5·05 [6])	0·25
Arginin	3·4	1·82 [4])	6·6 [6])	4·6	10·9 [6])
Histidin	1·7	0·81	0·65	1·1	0·62

4. Gruppe des Fibrinogens und Fibrins.[9])

Glykokoll	3·0
Alanin	3·6
Aminovaleriansäure	1·0

[1]) *Emil Abderhalden* und *Franz Samuely:* Die Zusammensetzung des „Gliadins" des Weizenmehles. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 276. 1905.

[2]) *Leo Langstein;* Hydrolyse des Zeïns durch Salzsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **37**. 508. 1903.

[3]) *F. Kutscher:* Beiträge zur Kenntnis der Eiweißkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **38**. 111. 1903.

[4]) *A. Kossel* und *F. Kutscher:* Beiträge zur Kenntnis der Eiweißkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **31**. 165. 1900.

[5]) *Emil Abderhalden* und *J. B. Herrick:* Beitrag zur Kenntnis der Zusammensetzung des Konglutins aus Samen von Lupinus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **45**. 479. 1905.

[6]) *E. Schulze* und *E. Winterstein:* Über die Ausbeute an Hexonbasen, die aus einigen pflanzlichen Eiweißstoffen erhalten ist. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **33**. 547. 1901.

[7]) *Emil Abderhalden* und *Boris Babkin:* Die Monoaminosäuren des Legumins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **47**. 1906.

[8]) *Emil Abderhalden* und *Yutaka Teruuchi:* Die Zusammensetzung von aus Kiefernsamen dargestelltem Eiweiß. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **45**. 473. 1905.

[9]) Nach eigenen Versuchen. Vgl. auch *Arnold Brunner:* Hydrolyse des Blutfibrins. Inaug.-Diss. Berlin 1905.

Leucin	15·0
α-Prolin	2·5
Phenylalanin	2·0
Glutaminsäure	8·0
Asparaginsäure	2·0
Serin	vorhanden
Tyrosin	3·5
Tryptophan	vorhanden

5. Gruppe der Nukleoalbumine.

	Kaseïn aus Kuhmilch[1])	Kaseïn aus Ziegenmilch[6])
Glykokoll	0	0
Alanin	0·9	1·5
Aminovaleriansäure	1·0	—
Leucin	10·5	7·4
Prolin	3·1	4·6
Phenylalanin	3·2	2·75
Glutaminsäure	11·0	12·0
Asparaginsäure	1·2	1·2
Cystin	0·065[2])	—
Serin	0·23[3])	—
Tyrosin	4·5	4·95
Tryptophan	1·5	vorhanden
Diaminotrioxydodekansäure	0·75[4])	vorhanden
Oxyprolin	0·25[3])	—
Lysin	5·80 [5])	—
Arginin	4·84 [5])	—
Histidin	2·59 [5])	—

[1]) Nach eigenen Untersuchungen. Vgl. *Emil Abderhalden:* Abbau und Aufbau etc. l. c. und *Emil Fischer:* Hydrolyse des Kaseïns mit Salzsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **33**. 151. 1901.

[2]) *K. A. H. Mörner:* Zur Kenntnis der Bindung des Schwefels in den Proteïnstoffen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **34**. 207. 1901/02.

[3]) *Emil Fischer:* Nachtrag zur Hydrolyse des Kaseïns und Seidenfibroins durch Säuren. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **39**. 155. 1903.

[4]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Notizen über Hydrolyse von Proteïnstoffen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 540. 1904.

[5]) *Edwin Hart:* Über die quantitative Bestimmung der Spaltungsprodukte von Eiweißkörpern. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **28**. 347. 1901.

[6]) *Emil Abderhalden* und *Alfred Schittenhelm:* Vergleichung der Zusammensetzung des Kaseïns aus Frauen-, Kuh- und Ziegenmilch. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. **47**. 1906.

6. Gruppe der Histone.

	Histon aus der Thymusdrüse[1]	Globin aus Oxyhämoglobin des Pferdes[2]
Glykokoll	0·5	0
Alanin	3·5	4·2
Leucin	11·8	29·0
α-Prolin	1·5	2·3
Phenylalanin	2·2	4·2
Glutaminsäure	0·5	1·7
Asparaginsäure	nicht aufgefunden	4·4
Cystin	—	0·3
Serin	—	0·6
Tryptophan	—	vorhanden
Tyrosin	5·2	1·5
Oxyprolin	—	1·0
Lysin	6·9	4·3
Arginin	15·5	5·4
Histidin	1·5	11·0

7. Gruppe der Protamine.

Die Protamine sind, wie wir schon erwähnt haben, von *A. Kossel* und seinen Schülern sehr eingehend studiert worden. Sie bestehen hauptsächlich aus Diaminosäuren. Erst in neuester Zeit ist es gelungen, auch in den Protaminen Monaminosäuren nachzuweisen. Nach *A. Kossel*[3]) enthalten die verschiedenen Protamine nur einige wenige Monoaminosäuren. Ein gegenteiliger Befund[4]), welcher von einem sorgfältig gereinigten Sal-

[1]) *Emil Abderhalden* und *Peter Rona:* Die Abbauprodukte des „Thymushistons". Zeitschr. f. physiol. Chemie. **41**. 278. 1904.

[2]) *Emil Abderhalden:* Hydrolyse des kristallisierten Oxyhämoglobins aus Pferdeblut. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **37**. 484. 1903. Vgl. auch *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Hydrolyse des Oxyhämoglobins durch Salzsäure. Ebenda. **36**. 268. 1902.

[3]) Vgl. *A. Kossel:* Zur Kenntnis des Salmins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **40**. 311. 1903. — *A. Kossel* und *H. D. Dakin:* Beiträge zum System der einfachsten Eiweißkörper. Ebenda. **40**. 565. 1904 und Über Salmin und Clupeïn. Ebenda. **41**. 407. 1904.

[4]) *Emil Abderhalden:* Die Monoaminosäuren des Salmins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **41**. 55. 1904.

min zur Beobachtung kam, dürfte vielleicht in der nicht völligen Reife der Hoden, aus denen das betreffende Produkt gewonnen war, seine Erklärung finden. Wir haben bereits erwähnt, daß man in der Tat in den Hoden der Lachse je nach dem Reifezustand Proteïne mit verschieden hohem Gehalt an Diaminosäuren antrifft. Sehr wahrscheinlich gehen die Protamine, die in letzter Linie offenbar auf die Muskeleiweißkörper des Lachses zurückgeführt werden müssen, aus Histonen hervor, welche man sich als Übergang zwischen den Muskelproteïnen und den Protaminen zu denken hat. Das untersuchte Salmin enthielt Alanin, Leucin und α-Prolin, auch Phenylalanin und Asparaginsäure waren sehr wahrscheinlich vorhanden.

Kossel und seine Schüler geben folgende Aminosäuren als Bestandteile der Protamine an:

Art	Auf 100 *g* Eiweiß kommen in *g*			
	Arginin	Lysin	Histidin	Alanin
Salmin	87·4	0	0	—
Clupeïn	82·2	0	0	+
Cyclopterin	62·5	0	?	—
Scombrin	+	0	0	—
Sturin	58·2	12·0	12·9	—
Cyprinin	4·9	28·8	0	—
Cyprinin II	+	+	0	—

Art	Auf 100 *g* Eiweiß kommen in *g*				
	Aminovaleriansäure	α-Prolin	Tyrosin	Tryptophan	Serin
Salmin	4·3	11·0	—	—	7·8
Clupeïn	+	—	—	—	+
Cyclopterin	—	—	8·0	—	—
Scombrin	—	—	—	+	—
Sturin	—	—	—	—	—
Cyprinin	—	—	Spuren	—	—
Cyprinin II	+	—	+	—	—

8. Gruppe der Albuminoide.

	Seidenfibroin[1])	Elastin[4])	Keratin aus Horn[7])	Keratin aus Pferdehaaren[9])	Keratin aus Gänsefedern[10])
Glykokoll	36·0	25·75	0·34	4·7	2·6
Alanin	21·0	6·6	1·2	1·5	1·8
Aminovaleriansäure	0	1·0	5·7	0·9	0·5
Prolin	vorhanden[2])	1·7	3·6	3·4	3·5
Leucin	1·5	21·4	18·3	7·1	8·0
Phenylalanin	1·5	3·9	3·0	0	0
Glutaminsäure	0	0·8	3·0	3·7	2·3
Asparaginsäure	vorhanden	wahrscheinlich vorhanden	2·5	0·3	1·1
Cystin	—	—	sehr viel[8])	über 10%[8])	—
Serin	1·6[3])	—	0·7	0·6	0·4
Tyrosin	10·5	0·34[5])	4·6	3·2	3·6
Lysin	in geringen Mengen [3])	—	—	—	—
Arginin	1·0 [3])	0·3[6])	2·25	—	—
Histidin	in geringen Mengen [3])	—	—	—	—

	Leim[11])	Seidenleim[12])
Glykokoll	16·5	0·1—0·2
Alanin	0·8	5
Aminovaleriansäure	1·0	—

[1]) *Emil Fischer* und *Aladar Skita:* Über das Fibroin der Seide. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **33**. 177. 1901.

[2]) *Emil Fischer:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **39**. 155. 1903.

[3]) *Emil Fischer* und *Aladar Skita:* Über das Fibroin und den Leim der Seide. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **35**. 221. 1902.

[4]) *Emil Abderhalden* und *Alfred Schittenhelm:* Die Abbauprodukte des Elastins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **41**. 293. 1904.

[5]) *Hugo Schwarz:* Untersuchungen über die chemische Beschaffenheit der elastischen Substanz der Aorta. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **18**. 487. 1894.

[6]) *A. Kossel* und *F. Kutscher:* Über die Bildung von Arginin aus Elastin. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **25**. 551. 1898.

[7]) *Emil Fischer* und *Theodor Dörpinghaus:* Hydrolyse des Horns. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **36**. 462. 1902.

[8]) *K. A. H. Mörner:* Cystin, ein Spaltungsprodukt der Hornsubstanz. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **28**. 595. 1899 und ebenda **34**. 207. 1901/02 l. c.

[9]) *Emil Abderhalden* und *H. Gideon Wells:* Die Monoaminosäuren des Keratins aus Pferdehaaren. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 31. 1905.

[10]) *Emil Abderhalden* und *E. R. Le Count:* Die Monoaminosäuren des Keratins an Gänsefedern. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 40. 1905.

[11]) *Emil Fischer, P. A. Levene* und *R. H. Aders:* Über die Hydrolyse des Leims. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **35**. 70. 1902.

[12]) *Emil Fischer:* Über das Fibroin und den Leim der Seide. l. c.

	Leim	Seidenleim
Leucin	2·1	—
Prolin	5·2	—
Phenylalanin	0·4	—
Glutaminsäure	0·88	—
Asparaginsäure	0·56	—
Cystin	—	—
Serin	0·4 [1]	6·6
Tyrosin	0	5·0
Tryptophan	0	—
Lysin	2·75 [2]	—
Arginin	7·62 [2]	+
Histidin	0·40 [2]	4
Oxyprolin	3·0 [3]	—

Ein Blick auf die Zusammensetzung der verschiedenartigen Proteïne zeigt, daß sie alle mit Ausnahme der Protamine dieselben Bausteine besitzen. Bald fehlt die eine oder andere Aminosäure, so dem Eieralbumin und dem Serumalbumin das Glykokoll, den in Alkohol löslichen Pflanzeneiweißstoffen das Lysin, dem Leim das Tyrosin und Tryptophan. Vergleichen wir die einzelnen Eiweißkörper nach den Mengenverhältnissen, in denen die einzelnen Aminosäuren an ihrem Aufbau betätigt sind, dann finden wir ganz erhebliche Unterschiede. Besonders auffallend werden diese, wenn wir die einzelnen Gruppen miteinander vergleichen. Zunächst fällt der verschiedene Anteil, den die Mono- und Diaminosäuren am Aufbau der einzelnen Proteïne nehmen, auf. Auffallend stark sind letztere bei den Protaminen vertreten, am geringsten bei den Albuminoiden. Zwischen diesen beiden Extremen liegen die gewöhnlichen Eiweißkörper und die Histone. Sehr auffallend ist das starke Hervortreten einzelner Monoaminosäuren, so des Leucins und speziell in den aus Pflanzen gewonnenen, in den Samen deponierten Eiweißstoffen der Glutaminsäure. Sie macht $^1/_3$ des gesamten Gliadins aus. Wenn wir in den einzelnen Gruppen die Proteïne unter sich vergleichen, so finden wir in vielen Fällen eine recht große Übereinstimmung. So fehlt den beiden Albuminen das Glykokoll, während die Globuline durchwegs solches besitzen. Wir sehen somit, daß wir imstande sind, wenigstens zum Teil die verschiedenen Klassen von Proteïnen auch chemisch zu charakterisieren. Der Umstand, daß sie alle dieselben Bausteine besitzen, erleichtert uns das Verständnis ihrer Umwandlung im tierischen Organismus.

Hat uns die totale Hydrolyse eine schon recht weitgehende Kenntnis der am Aufbau des Eiweiß beteiligten Aminosäuren gebracht, so gibt sie

[1] *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Notizen über die Hydrolyse von Proteïnstoffen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 42. 540. 1904.

[2] *E. Hart:* l. c.

[3] *Emil Fischer:* Über das Fibroin und den Leim der Seide. l. c.

uns andrerseits keinen Einblick in die Art, wie die einzelnen Bausteine unter sich verknüpft sind. Es ist bis vor kurzem nicht geglückt, aus dem Eiweiß Komplexe abzuspalten und als einheitliche Verbindungen sicherzustellen, welche nur noch einen Teil der gesamten Aminosäuren enthalten. Wir dürfen allerdings als sicher annehmen, daß bereits die Albumosen ein niedrigeres Molekulargewicht besitzen als das ursprüngliche Proteïn, und ohne Zweifel sind die Peptone als noch tiefere Spaltstücke des Eiweiß aufzufassen. Man hat sich bis jetzt fast durchwegs damit begnügt, die Albumosen und Peptone nach ihren Fällungsgrenzen und ihren Löslichkeitsverhältnissen zu gruppieren. Nur in vereinzelten Fällen sind sie durch das Fehlen einer bestimmten Aminosäure oder durch die Anhäufung einer solchen charakterisiert worden. In neuerer Zeit ist allerdings von *M. Siegfried*[1]) und seinen Schülern versucht worden, durch vorsichtigere Hydrolyse einiger Eiweißkörper Produkte zu gewinnen, welche nur einen Teil der gesamten Aminosäuren des ursprünglichen Proteïns enthalten. *Siegfried* hat mehrere derartige Produkte beschrieben. Er nennt sie Kyrine. Es ist vorläufig unmöglich, aus den vorliegenden Angaben sich ein Urteil über deren Einheitlichkeit zu bilden. Vorläufig hat ihr Studium unsere Kenntnis des Aufbaues des Eiweißmoleküls nicht gefördert. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß auch das von *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden* bei der Trypsinverdauung beobachtete abiurete Produkt, „Polypeptid" genannt, ein unter der Peptongrenze liegendes Spaltprodukt des Eiweiß darstellt. Es ist höchst wahrscheinlich ein Gemisch verschiedenartiger Abbauprodukte. Die Ursache, weshalb es bis jetzt nicht gelungen ist, durch partiellen Abbau des Eiweiß einen Einblick in dessen Struktur zu erhalten, liegt darin, daß bei der großen Zahl von Aminosäuren auch eine große Zahl verschiedenartiger Abbauprodukte zu erwarten ist. In der Tat findet man denn auch in einem Verdauungsgemisch z. B. neben Peptonen und freien Aminosäuren biuretfreie Spaltprodukte. Ist es schon fast unmöglich, aus einem derartigen Gemisch die uns genau bekannten Aminosäuren zu isolieren, so ist bei unserer völligen Unkenntnis der Eigenschaften höherer Komplexe gar nicht zu erwarten, daß solche in einwandfreier Weise von den übrigen Produkten getrennt werden können.

Diese Sachlage klar erkennend, hat in neuester Zeit *Emil Fischer*[2]) die Erforschung der Konstitution des Proteïns von einem ganz anderen

[1]) *M. Siegfried:* Zur Kenntnis der Hydrolyse des Eiweißes. Berichte d. math.-physikal. Klasse der kgl. sächsischen Gesellsch. d. Wissensch. zu Leipzig. Sitzung 2. III. 1903. S. 63. 1903. — Über Peptone. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **38**. 259. 1903. — Über Kaseïnokyrin. Ebenda. **43**. 46. 1904. — Zur Kenntnis des Glutokyrins. Ebenda. **43**. 44. 1904. — Vgl. auch *Curt Bockel:* Über Pepsin-Fibrinpepton. Ebenda. **38**. 289. 1903. — *Th. Richard Krüger:* Zur Kenntnis der tryptischen Verdauung des Leims. Ebenda. **38**. 320. 1903. — *W. Scheermesser:* Über Pepsin-Glutinpepton. Ebenda. **41**. 68. 1904. Vgl. auch *Zd. H. Skraup* und *R. Zwerger:* Zur Kenntnis der Kyrine. Monatshefte f. Chemie. **26**. 1403. 1905.

[2]) Es sei bezüglich der Literatur auf die umfassende Übersicht und Zusammenstellung von *Emil Fischer* verwiesen. Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteïne. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. **39**. 530. 1906.

Standpunkte aufgenommen. Er wählte den Weg der Synthese. Durch Verkettung der einzelnen Aminosäuren mußten sich Verbindungen darstellen lassen, welche zum Eiweiß in Beziehung stehen. Von der Kenntnis der Eigenschaften dieser Produkte aus mußten sich Mittel und Wege finden lassen, dieselben oder doch entsprechende Verbindungen aus dem Eiweiß selbst zu isolieren. Wir können im voraus bemerken, daß die Erwartungen, die *Emil Fischer* an sein Vorgehen geknüpft hat, sich zum Teil schon jetzt erfüllt haben. War bis vor kurzem die Konstitution des Eiweiß vollständig in Dunkel gehüllt, so ist sie dank den Forschungen *Emil Fischers* und seiner Schüler bereits in weitgehender Weise aufgeklärt. *Emil Fischers* Arbeiten werden stets die Grundlage der gesamten Eiweißchemie und -Biologie bilden. Wir werden stets bei allen Fragen auf sie zurückkommen und wollen sie deshalb hier in ihren Grundzügen kurz anführen.

Emil Fischer ging von der Vorstellung aus, daß die Aminosäuren im Eiweiß sich in amidartiger Verkettung vorfinden. Er hat gezeigt, daß die Aminosäuren die Fähigkeit besitzen, sich leicht aneinander zu lagern, indem unter Wasseraustritt die Aminogruppe der einen Aminosäure mit der Karboxylgruppe der anderen in Reaktion tritt. Der einfachste Vertreter dieser Klasse von Verbindungen ist das Glycylglycin, dessen Entstehung folgendes Schema wiedergibt:

$$\underbrace{NH_2.CH_2.COOH}_{\text{Glykokoll}} + \underbrace{HNH.CH_2.COOH}_{\text{Glykokoll}} - H_2O$$

$$\underbrace{NH_2.CH_2\,CO.NH.CH_2.COOH.}_{\text{Glycyl-glycin}}$$

In ganz derselben Weise kann man sich aus zwei Molekülen Alanin ein Alanyl-alanin, aus zwei Molekülen Leucin ein Leucyl-leucin etc. entstanden denken. *Emil Fischer* hat die ganze Klasse dieser Verbindungen Peptide genannt. Ganz analog, wie wir bei den Kohlehydraten Mono-, Di-, Tri- und Polysaccharide unterschieden haben, teilt *Emil Fischer* die Peptide je nach der Zahl der an ihrem Aufbau beteiligten Aminosäuren in Di-, Tri-, Tetra-, Penta-, Hexa- etc. und Polypeptide ein. Er bezeichnet sie im einzelnen nach der Art der sie aufbauenden Aminosäuren. Ebensogut, wie es gelingt, zwei gleichartige Aminosäuren zu kuppeln, kann man auch verschiedenartige Aminosäuren zu Peptiden zusammenfügen. *Emil Fischer* und seine Schüler haben bereits eine sehr große Zahl derartiger Ketten dargestellt. Es seien als Beispiel einige angeführt: Dipeptide: Glycyl-alanin, Alanyl-glycin, Alanyl-leucin, Leucyl-alanin, Leucyl-glycin, Glycyl-l-Tyrosin, Glycyl-phenylalanin, Leucyl-prolin, Prolyl-leucin, Seryl-serin, Lysyl-lysin, Arginyl-arginin, Histidyl-histidin; Tripeptide: Leucyl-glycylglycin, Leucyl-alanyl-alanin; Tetrapeptide: Dileucyl-glycyl-glycin, Tetraglycin, Dialanylcystin, Dileucylcystin; Pentapeptide: Pentaglycin, Leucyl-tetraglycin etc. Die Kombinationsmöglichkeit in der Verkettung der einzelnen Aminosäuren ist natürlich eine sehr große. Ziehen wir außerdem noch in Betracht, daß mit Ausnahme des Glykokolls alle Aminosäuren ein asymmetrisches Kohlen-

stoffatom besitzen (Isoleucin sogar deren zwei), so erhöht sich die Zahl der möglichen isomeren Verbindungen noch weiterhin. Die Zahl der selbständigen optischen Isomeren ist durch die *van't Hoff*sche Formel 2^n gegeben, wobei n durch die Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome, also in vorliegendem Falle — mit Ausnahme des Glycins und des Isoleucins — einfach durch die am Aufbau beteiligten Aminosäuren gegeben ist.

Um einen genaueren Einblick in die Synthese der Peptide zu erhalten, seien die wesentlichsten Methoden an je einem Beispiel kurz erörtert.

Wird Glykokoll in seinen Ester, $CH_2 . NH_2 . CO . O . C_2H_5$ verwandelt, so geht dieser in wässeriger Lösung in das Glycinanhydrid, ein Diketopiperazin über:

$$NH\begin{matrix}\diagup CH_2 . CO \diagdown \\ \diagdown CO . CH_2 \diagup\end{matrix}NH$$

und zwar wie folgt:

$$2\,NH_2 . CH_2\,CO . O . C_2H_5 = 2\,\underbrace{C_2H_5OH}_{\text{Äthylalkohol}} + NH\begin{matrix}\diagup CH_2 . CO \diagdown \\ \diagdown CO . CH_2 \diagup\end{matrix}NH$$

Aus dieser Verbindung hat *Emil Fischer*[1]) das erste und einfachste Dipeptid durch Aufspaltung mit verdünntem Alkali erhalten:

$$\underbrace{NH\begin{matrix}\diagup CH_2 . CO \diagdown \\ \diagdown CO—CH_2 \diagup\end{matrix}NH}_{\text{Glycinanhydrid}} + H_2O = \underbrace{NH_2 . CH_2\,CO . NH . CH_2 . COOH.}_{\text{Glycyl-glycin}}$$

In gleicher Weise, wenn auch schwieriger, läßt sich aus Alanylanhydrid Alanyl-alanin, aus Leucimid Leucyl-leucin gewinnen.

Eine zweite Methode ist die Kuppelung der Aminosäuren mit einem halogenhaltigen Säureradikal, und nachträglicher Ersatz des Halogens durch die NH_2-Gruppe. Ein Beispiel möge diese Art von Peptidsynthesen erläutern:

Um z. B. ein Glycyl-glycin darzustellen, wird Glykokoll mit Chloracetylchlorid gekuppelt. Es entsteht Chloracetylglycin:

$$\underbrace{Cl . CH_2 . CO . Cl}_{\text{Chloracetylchlorid}} + \underbrace{NH_2 . CH_2 . COOH}_{\text{Glykokoll}} = \underbrace{Cl . CH_2 . CO . NH . CH_2\,COOH}_{\text{Chloracetyl-glycin}} + HCl.$$

Läßt man auf das Chloracetyl-glycin nun Ammoniak einwirken, so erhält man direkt Glycyl-glycin:

$$\underbrace{ClCH_2 . CO . NH . CH_2\,COOH}_{\text{Chloracetyl-glycin}} + 2\,NH_3 = NH_4Cl + \underbrace{NH_2 . CH_2\,CO . NH . CH_2\,COOH.}_{\text{Glycyl-glycin}}$$

Man kann nun das Dipeptid Glycyl-glycin von neuem mit Chloracetylchlorid zur Reaktion bringen und wiederum einen Glycin-Rest anfügen. Man erhält dann nach der Behandlung mit Ammoniak Diglycylglycin: $NH_2 . CH_2 . CO . NH . CH_2 . CO . NH . CH_2 . COOH$. Selbstverständlich können auf genau dieselbe Weise auch andere Säureradikale und damit andere Aminosäuren eingeführt werden. Will man z. B. Alanyl-glycin herstellen,

[1]) Vgl. die Literatur in der zusammenfassenden Darstellung von *Emil Fischer:* l. c.

so geht man von Glykokoll und Bromproprionylchlorid aus, dem Leucin entspricht α-Bromisocapronylchlorid usw.

Wie aus diesen Darlegungen ersichtlich ist, kann auf die eben geschilderte Weise die Kette nur auf der einen Seite, auf der des Amids verlängert werden. Es war nun auch wünschenswert, neue Aminosäuren auf der Seite des Karboxyls anzufügen. Dies wurde durch die Chlorierung der Aminosäuren ermöglicht. Wird eine Aminosäure mit Phosphorpentachlorid unter bestimmten Bedingungen zusammengebracht, so wird seine Karboxylgruppe in die COCl-Gruppe verwandelt. Gleichzeitig fixiert die freie Aminosäure ein Molekül Salzsäure. Es entsteht das Hydrochlorat des Aminosäurechlorids der allgemeinen Formel

$$\begin{array}{l} R.CH.COCl \\ \quad\;\; | \\ \quad\;\; NH_2.HCl \end{array}$$

Selbstverständlich lassen sich auch die Peptide chlorieren und weiter kuppeln. Man kommt auf diese Weise rasch zu langen Ketten.

Als Beispiel des Aufbaus von Polypeptiden durch Verlängerung der Kette am Karboxyl sei die Synthese von Leucyl-glycyl-glycin aus Bromisocapronyl-glycinchlorid und Glycinäthylester angeführt. Der entstehende Bromisocapronyl-glycyl-glycinester wird durch Verseifung und nachträgliche Einwirkung von Ammoniak in das Tripeptid: Leucyl-glycyl-glycin übergeführt. Dieses kann selbst wieder in das Chlorid verwandelt und weiterhin mit einem Peptidester oder mit einem Peptid selbst zur Reaktion gebracht werden.

Wir sind absichtlich etwas näher auf diese Synthesen eingegangen, um die Peptide als solche dem Verständnis näher zu bringen. Die Synthesen haben von jeher in der biologisch-chemischen Wissenschaft eine bedeutsame Rolle gespielt. Durch sie wurde die vermutete Konstitution irgend einer unbekannten Verbindung erst erhärtet und bewiesen, und so viele Untersuchungen zum vollen Abschluß gebracht. In der Eiweißchemie spielt die Synthese, wie wir eben gesehen haben, eine viel umfassendere Rolle. Auf sie wird sich unsere ganze Vorstellung der Konstitution des Eiweißmoleküls aufbauen, und von ihr aus erwarten wir auch eine volle Aufklärung der ersten Abbauprodukte, der Albumosen und Peptone.

Die meisten dieser Synthesen sind mit inaktiven Aminosäuren ausgeführt worden. Die Struktur dieser Peptide ergibt sich ganz klar aus den angeführten Synthesen. Weniger einfach liegen die Verhältnisse, wenn wir nach der Stereochemie dieser Verbindungen fragen. Wie schon erwähnt, besitzen alle Aminosäuren mit Ausnahme des Glykokolls ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Ihre Zahl in den Peptiden entspricht der Anzahl der anhydridartig verknüpften Aminosäuren, natürlich mit Ausnahme des Glykokolls. Wenn wir z. B. ein Dipeptid der folgenden allgemeinen Formel:

$$NH_2.\underset{*}{C}HR.O.CO.NH.\underset{*}{C}HR.COOH$$

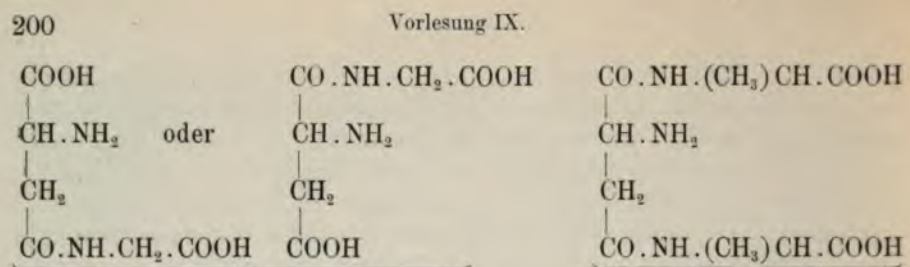
haben, so müssen von diesem nach der *van 't Hoff*schen Regel wegen der zwei mit Sternchen bezeichneten asymmetrischen Kohlenstoffatome vier verschiedene aktive Formen existieren. Bezeichnen wir die optischen Antipoden mit d und l, so sind folgende Formen möglich: d d, l l, d l und l d. Je zwei dieser Formen können eine razemische Verbindung bilden (dd – ll) und (dl—ld). Geht man nun, wie dies bei den meisten vorliegenden Synthesen geschehen ist, von razemischen Aminosäuren aus, so sind zwei isomere inaktive Verbindungen zu erwarten. Dies ist nun in der Praxis in der Tat der Fall. Wieder anders liegen die Verhältnisse, wenn wir eine razemische Aminosäure mit einer aktiven kombinieren, wie dies z. B. bei der Darstellung von Leucyl-l-Tyrosin der Fall ist. Hier haben wir einerseits dl-Leucin und andrerseits l-Tyrosin. Wir dürfen in diesem Fall zwei Verbindungen, eine dl- und ll-Form erwarten. Einfacher liegen die Verhältnisse natürlich, wenn nur aktive Komponenten zur Synthese benützt werden. In diesem Fall erhalten wir nur aktive Peptide, und wenn wir von den in der Natur vorkommenden optisch aktiven Formen der Aminosäuren ausgehen, so müssen wir unmittelbar zu Aminosäureketten gelangen, welche den im Eiweiß vorhandenen entsprechen. Für unsere Betrachtungen sind natürlich diese optisch aktiven Peptide von größerer Bedeutung als die oben angeführten Razemkörper. Wir haben sie hier nur deshalb angeführt, weil wir später bei der Besprechung der Fermentwirkung ausführlicher auf sie eingehen werden.[1]) Es ist klar, daß wir bei den aus razemischen Aminosäuren aufgebauten Peptiden a priori nie wissen, ob sie nur die im Eiweiß vorhandenen Modifikationen enthalten oder nicht. Es ist daher von der größten Bedeutung für die ganze weitere Forschung, daß *Emil Fischer*, namentlich gestützt auf die ihm gelungene Chlorierung der Aminosäuren nun die Peptide ausschließlich aus aktiven Materialien aufbaut, die er sich aus razemischen durch Spaltung in die optisch aktiven Komponenten beschafft.

Wir wollen nicht unerwähnt lassen, daß die Peptidketten durch die Beteiligung von Diaminosäuren und vor allem auch der Dikarbonsäuren, Asparagin- und Glutaminsäure, viel abwechslungsreicher werden. Bei letzteren kann einmal an Stelle des Amids, und dann auch an beiden Karboxylen eine Aminosäure eintreten und die Kette sich so verzweigen, wie dies die folgenden Formeln zeigen:

$$\begin{array}{l} COOH \\ | \\ CH.NH.CO.CH_2.NH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array} \qquad \begin{array}{l} COOH \\ | \\ CH.NH.CO.(NH_2)CH.CH_2.CH\begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array} \\ | \\ CH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$$

Glycyl-asparaginsäure. Leucyl-asparaginsäure

[1]) Vgl. Vorlesung über Fermente.



Asparagyl-monoglycin Asparagyl-dialanin.

Diese Beispiele mögen genügen, um die mannigfachen Kombinationsmöglichkeiten, die mit dem Eintritt dieser zweibasischen Aminosäuren in die Peptidketten eintreten können, anzudeuten. Wir wollen bei dieser Gelegenheit noch eines schon erwähnten Befundes Erwähnung tun. Wenn man nämlich Eiweißkörper, sei es mit Säuren, sei es mit Alkalien oder Fermenten hydrolisiert, d. h. unter Wasseraufnahme spaltet, dann wird stets Ammoniak frei. Es ist dies in besonders hohem Maße bei vielen Pflanzeneiweißarten der Fall. Nun tritt bekanntlich bei der eingreifenderen Säure- oder Alkalispaltung eine Bildung sekundärer Produkte ein. Es entstehen Huminsubstanzen. Man könnte daran denken, das frei werdende Ammoniak mit der Bildung dieser Produkte in Zusammenhang zu bringen. Diese Abstammung ist deshalb unwahrscheinlich, weil einesteils die Menge des entstehenden Ammoniaks in keinem bestimmten Verhältnis zu der Bildung der Huminsubstanzen steht und vor allem auch Ammoniak bei der Fermenthydrolyse gebildet wird. Es liegt nahe, daran zu denken, daß im Eiweiß auch **Säureamide** vorhanden sind, und zwar z. B. in folgender Form [1]:

$$\mathrm{NH_2.CH_2.CO.NH.\overset{\displaystyle COOH}{\underset{\displaystyle \underset{\displaystyle CO\,NH_2}{CH_2}}{CH}}} \qquad \mathrm{{CH_3 \atop CH_3}\!>\!CH.CH_2.CH.(NH_2).CO.NH.\overset{\displaystyle COOH}{\underset{\displaystyle \underset{\displaystyle CO\,NH_2}{CH_2}}{CH}}}$$

Glycyl-asparagin Leucyl-asparagin.

Diese Kombinationen sind für uns von besonderem Interesse, weil wir wissen, daß in den Pflanzensamen, wenn sie zu keimen beginnen, das vorhandene Reserveeiweiß durch Fermentwirkung aufgespalten wird, und an seiner Stelle nun große Mengen von Asparagin und Glutamin auftreten. Wir können uns diese Bildung natürlich auch ohne die Annahme, daß im Eiweiß selbst schon solche Säureamide vorhanden sind, vorstellen. Einstweilen sind diese Fragen noch wenig geklärt.

Übrigens ist die einfache Amidbildung nicht die einzig mögliche Art der Verkuppelung der Aminosäuren im Proteïnmolekül, wie *Emil Fischer* hervorhebt. Es ist nicht ausgeschlossen, daß im Eiweiß Piperazinringe vor-

[1]) Vgl. *Ernst Königs*: Über einige Amide von Aminosäuren. Diss. Berlin 1903.

handen sind. Eine weitere Kombinationsmöglichkeit bieten die Oxysäuren, wie das Serin und Tyrosin. Sie können durch intramolekulare Anhydridbildung in Ester oder Äthergruppen übergehen.

Uns interessiert nun in erster Linie die Frage, welche Beweise wir dafür haben, daß diese anhydridartigen Verkettungen der Aminosäuren im Eiweißmolekül tatsächlich enthalten sind. Für diese Annahme sprechen einmal mancherlei Reaktionen der Vertreter der Gruppe der Peptide. Viele geben die Biuretreaktion. Es ist gewiß nicht ohne Interesse, daß Glycyl-glycin und Triglycin z. B. keine Biuretprobe geben, während sie beim Tetrapeptid positiv ausfällt. Längst bekannt ist, daß die sog. Biuretbase, die nach neueren Feststellungen der Ester des Triglycylglycins ist, ausgesprochene Biuretreaktion zeigt. Sie bildet sich sehr leicht, wenn Glycinester unter sorgfältigem Ausschluß von Wasser einfach stehen gelassen wird. Eine sehr schöne Biuretreaktion zeigte auch Dialanylcystin. Die höheren Peptide mit 7 und mehr Aminosäuren, wie das Leucylpentaglycin, zeigen eine ausgesprochene rote Biuretprobe, deren Farbennuance genau mit der der Peptone (aus Seide) übereinstimmt. Viele Peptide fallen aus verdünnter Lösung mit Phosphorwolframsäure. Interessant ist auch der Umstand, daß sehr schwer lösliche Aminosäuren ganz leicht lösliche Peptide liefern und auch schwer lösliche Peptide durch den Eintritt einer neuen Aminosäure plötzlich leicht löslich werden. Tetraglycin ist schwer löslich, Leucyltetraglycin leicht löslich. Die Peptone sind bekanntlich alle in Wasser leicht löslich, wobei allerdings in Betracht zu ziehen ist, daß Gemische vorliegen, deren Komponenten sich gegenseitig in Lösung halten können. Sehr interessant sind auch die Änderungen, die im Geschmack auftreten; wenn z. B. süßschmeckende Aminosäuren gekuppelt werden, kann das Reaktionsprodukt einen bitteren Geschmack annehmen. Auch die Peptone schmecken zumeist ausgesprochen bitter.

Es läßt sich nicht leugnen, daß unzweifelhaft viele Ähnlichkeiten zwischen den künstlichen Peptiden und den Peptonen vorhanden sind. Eine scharfe Entscheidung läßt sich nach dieser Richtung nicht ziehen. Wir dürfen nie vergessen, daß wir scharf definierte chemische Körper mit einem großen Gemisch vergleichen. Der Name Pepton bezieht sich auf keine Verbindung, ja höchstwahrscheinlich nicht einmal auf bestimmte gleichartige Abbauprodukte des Eiweiß. Es ist vielmehr anzunehmen, daß die Peptone von den Albumosen an bis zu den Aminosäuren alle Stufen des Abbaues umfassen.

Können wir somit vorläufig auf diesem Wege durch direkte Vergleichungen sichere Resultate nicht erwarten, so hat hier das biologische Experiment erfolgreich eingegriffen. Von größter Bedeutung war der Nachweis, daß einzelne der Peptide vom Pankreasferment[1]) in genau derselben

---

[1]) *Emil Fischer* und *Peter Bergell:* Über die Derivate einiger Dipeptide und ihr Verhalten gegen Pankreasfermente. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **36**. 2592. 1903. — Spaltung einiger Dipeptide durch Pankreasferment. Ebenda. **37**. 2103. 1904. — *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Über das Verhalten verschiedener Polypeptide gegen

Weise gespalten werden, wie die Proteïne selbst. So zerfällt z. B. Glycyl-l-tyrosin in kürzester Zeit in seine Komponenten, in Glykokoll und l-Tyrosin. Besonders interessant ist der Umstand, daß razemische Peptide asymmetrisch gespalten werden, d. h. es wird vom Razemkörper nur die eine Hälfte angegriffen.[1]) Das folgende Beispiel soll diese Verhältnisse genau erläutern. Wenn wir, ausgehend von razemischem Alanin und Leucin, das Peptid Alanyl-Leucin darstellen, dann müssen wir nach schon angeführten theoretischen Erwägungen vier Kombinationen der vier aktiven Aminosäuren erhalten. Vorhanden sind l- und d-Alanin und l- und d-Leucin. Der eine Razemkörper umschließt d-Alanin und d-Leucin und l-Alanin und l-Leucin (d-Alanyl-d-Leucin + l-Alanyl-l-Leucin). Der zweite ist in derselben Weise, wie folgt, aufgebaut: d-Alanyl-l-Leucin + l-Alanyl-d-Leucin. Nun spaltet das Pankreasferment nur den einen dieser beiden Razemkörper. Da nun die Erfahrung ganz allgemein gelehrt hat, daß stets die im Eiweiß vorhandenen optisch aktiven Aminosäuren abgespalten werden, dürfen wir auch den Schluß ziehen, daß von den beiden eben genannten Razemkörpern nur derjenige die dem Eiweiß entsprechenden optisch aktiven Aminosäuren enthält, der vom Ferment angegriffen wird. Nun entsteht aus Eiweiß bei der Hydrolyse stets d-Alanin und l-Leucin, folglich muß der gespaltene Razemkörper die Kombination d-Alanyl-l-Leucin enthalten. Somit ist der vom Ferment partiell gespaltene Razemkörper d-Alanyl-l-Leucin + l-Alanyl-d-Leucin. Der nicht gespaltene muß d-Alanyl-d-Leucin + l-Alanyl-l-Leucin sein.

Wir haben dieses Beispiel absichtlich gewählt, um zu zeigen, wie einerseits das Trypsin auslesend unter der großen Zahl von Peptiden wirken kann, und wie andrerseits durch das Verhalten des Ferments gegenüber verschiedenen Razemkörpern die Konfiguration der untersuchten Verbindungen festgestellt werden kann.

Ganz eindeutig sind die Resultate der Fermentwirkung nur dann, wenn wir die möglichen Razemkörper alle zur Verfügung haben. Erst dann können wir entscheiden, ob eine bestimmte Kombination von Trypsin angegriffen wird oder nicht. Viel einfacher und klarer gestalten sich natürlich die Verhältnisse, wenn aktive Peptide zur Untersuchung vorliegen. Aber auch dann, wenn eine bestimmte Kombination von Aminosäuren durch Trypsin nicht gespalten wird, sind wir noch lange nicht berechtigt, anzunehmen, daß sie nun im Eiweiß nicht vorkommt. Wir haben bereits gesehen, daß beim Abbau der Eiweißkörper durch Trypsin ein je nach dem Eiweißkörper verschieden großer Rest der Verdauung hartnäckig widersteht. Offenbar enthält auch das Eiweiß Verkettungen, die vom Trypsin nicht gelöst werden.

Pankreasferment. Sitzungsberichte der kgl. preuß. Akad. d. Wissensch. 1905 und Über das Verhalten verschiedener Polypeptide gegen Pankreassaft und Magensaft. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 52. 1905.

[1]) Es sei bezüglich weiterer Einzelheiten auf die Vorlesung über die Fermente verwiesen.

Wir wissen nun, und werden später ausführlich hierauf zurückkommen[1]), daß die Fermente in weitgehendstem Maße spezifisch wirken, und namentlich sehr stark auf Konfigurationsunterschiede reagieren. Der Umstand, daß das Trypsin die künstlichen Peptide spaltet, spricht schon aus diesem Grunde sehr für die Annahme, daß im Eiweiß derartige anhydridartig verbundene Aminosäureketten enthalten sind.

Einen weiteren wichtigen Beweis, daß *Emil Fischers* Voraussetzung vollkommen zutrifft, ergibt auch das Verhalten der Peptide im tierischen Organismus. Die Peptide werden in genau derselben Weise abgebaut wie die Eweißkörper, auch dann, wenn sie subkutan eingeführt werden. Glycylglycin wird gespalten. Es erscheint ein kleiner Teil als Glykokoll im Harn.[1]) Dialanyl-cystin und Dileucylcystin[2]) werden ebenfalls gespalten, und das Cystin wird in derselben Weise verbrannt, wie wenn es als solches dem Organismus einverleibt worden wäre. Ebenso wird Glycyl-l-tyrosin vollständig verbrannt.[3]) Endlich ist für Glycyl-glycin, Triglycin und für Alanylalanin[4]) exakt nachgewiesen worden, daß der Abbau dieser Peptide genau in derselben Weise erfolgt, wie wenn man die Komponenten allein verabreicht. Auch Glycinanhydrid und Alaninanhydrid werden verwertet. Sie werden vielleicht schon im Darme aufgespalten und zunächst in die Peptide übergeführt. Auch Leucyl-leucin wird analog dem Leucin verwertet.[5])

Als Schlußstein in der ganzen Beweisführung müßten wir es betrachten, wenn es gelingen sollte, peptidartige Produkte aus dem Eiweiß selbst zu isolieren. Dieser Beweis ist denn auch erbracht worden. Seine Führung war nur durch die Übertragung der bei den künstlichen Peptiden gewonnenen Erfahrungen auf das Studium des Abbaues der Proteïne möglich. Es galt, Proteïne so aufzuspalten, daß sie nicht ganz bis zu den einfachsten Bausteinen — zu den Aminosäuren — zerfallen, und andrerseits der Abbau über die kompliziertesten Abbauprodukte hinausgeht. Ein solcher partieller Abbau mußte sich am ehesten an Eiweißkörpern durchführen lassen, die von den gebräuchlichen Reagentien, Säuren und Alkalien, und vor allem auch den proteolytischen Fermenten nur schwer angegriffen werden. So ist es geglückt, aus Seidenfibroin durch vorausgehende Einwirkung von Säure in der Kälte und nachfolgende Verdauung mit Pankreassaft ein Peptid in Form

---

[1]) *Emil Abderhalden* und *Peter Bergell:* Der Abbau der Peptide im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **39**. 9. 1903.

[2]) *Emil Abderhalden* und *Franz Samuely:* Das Verhalten von Cystin, Dialanylcystin und Dileucylcystin im Organismus des Hundes. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 187. 1905.

[3]) *Emil Abderhalden* und *Peter Rona:* Das Verhalten des Glycyl-l-Tyrosins im Organismus des Hundes bei subkutaner Einführung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 176. 1905.

[4]) *Emil Abderhalden* und *Yutaka Teruuchi:* Über den Abbau einiger Aminosäuren und Peptide im Organismus des Hundes. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **47**. 159. 1906.

[5]) *Emil Abderhalden* und *Franz Samuely:* Der Abbau des Leucins und des Leucyl-leucins im Organismus des Hundes. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **47**. 1906.

seines Anhydrids zu isolieren.[1]) Sein ganzes Verhalten und vor allem seine Spaltung in d-Alanin und Glykokoll und seine Überführung in das Peptid zeigten, daß ein aus d-Alanin und Glycin aufgebautes Peptid vorlag. Wir gehen nicht fehl, wenn wir es als Glycyl-d-Alanin auffassen. Die Verbindung war als Ester, Peptidester, isoliert, und dieser durch Einwirkung von alkoholischem Ammoniak in das Anhydrid übergeführt worden. Durch Aufspaltung des Glycyl-Alaninanhydrids können, je nach der Stelle, an der der Piperazinring gesprengt wird, natürlich beide Peptide, sowohl Glycyl-d-Alanin als d-Alanyl-Glycin entstehen, wie ein Blick auf die folgende Formel zeigt:

$$
\begin{array}{ccc}
 & \quad\text{II} & \\
 & CH_2-CO & \\
NH & & NH \\
 & CO-CH\,.\,CH_3 & \\
\text{I} & &
\end{array}
$$

Erfolgt die Spaltung bei I, dann erhalten wir unter Wasseraufnahme $NH_2.CH_2.CO.NH.CH.CH_3.COOH$ = Glycyl-Alanin. Erfolgt sie bei II, dann bildet sich: $NH.CH(CH_3).CO.NH.CH_2.COOH$ = Alanyl-Glycin.

Es läßt sich somit durch die Aufspaltung des Anhydrids nicht entscheiden, aus welchem Peptid es sich gebildet hat. Nun wissen wir jedoch, daß das Alanyl-glycin von Trypsin leicht gespalten wird, während das Glycylalanin dessen Einwirkung widersteht. Wir dürfen schon aus diesem Verhalten schließen, daß das isolierte Peptid Glycyl-d-Alanin ist. Übrigens bildet sich dieses Abbauprodukt auch bei der Einwirkung von Säure — sei es von konzentrierter Salzsäure, sei es von 70%iger Schwefelsäure — allein. Unter diesen Bedingungen, d. h. bei der Weglassung der Wirkung des proteolytischen Fermentes konnte ein zweites Peptid in Form seines Anhydrids gewonnen werden, nämlich das Glycyl-l-Tyrosin resp. l-Tyrosyl-Glycin.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß in rascher Reihenfolge auch andere Dipeptide und vor allem auch längere Aminosäureketten aufgefunden werden. Der Gedankengang, der *Emil Fischers* mühevoller Untersuchung über die Konstitution der Eiweißkörper zugrunde lag, hat durch diesen Befund seine volle Bestätigung erhalten. Wo vorher tiefes Dunkel herrschte, hat sich plötzlich helles Licht verbreitet. Es hält nicht schwer, sich schon jetzt ein Bild des ganzen Eiweißabbaus zu machen. Eine ganze Schar neuer Probleme ketten sich unmittelbar an die Forschungen *Fischers*. Waren seine Erfolge in der Kohlehydratchemie und der Chemie der Purine für den ganzen Ausbau dieser Gebiete von Seite der Biologen ausschlaggebend, so ist nicht zu bezweifeln, daß seine für die ganze Biologie noch viel weiter tragenden Forschungen im Gebiete der Eiweißchemie große Umwälzungen unserer Anschauungen der gesamten Biologie der Eiweißstoffe zur Folge haben werden. Noch liegt tiefes Dunkel über manchen Fragen!

---

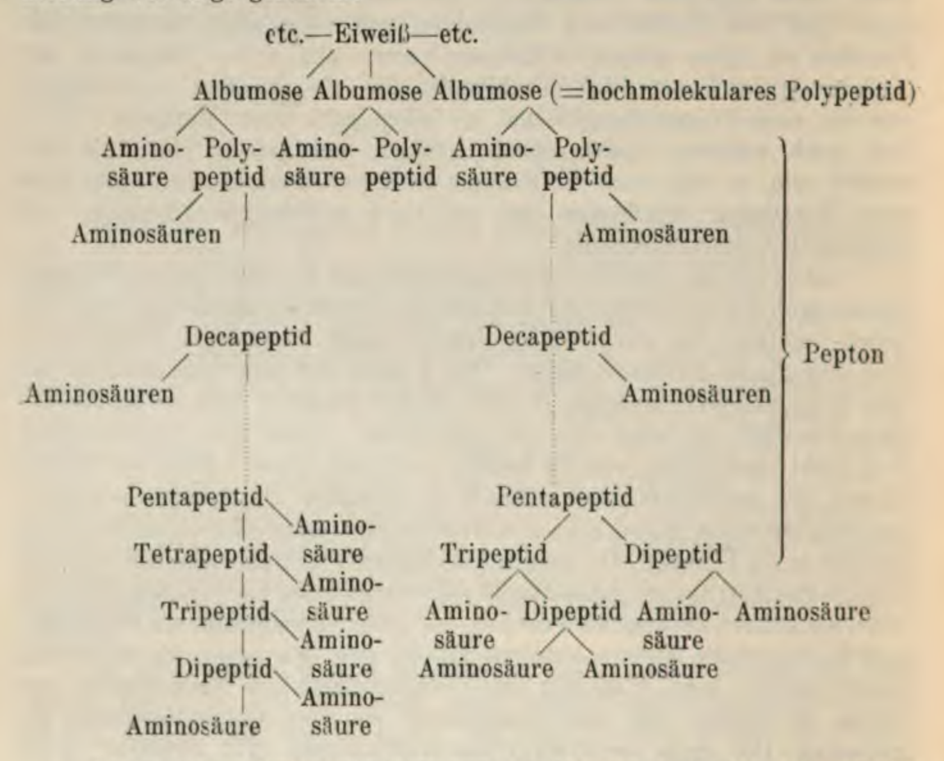
[1]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden*: Bildung eines Dipeptids bei der Hydrolyse des Seidenfibroins. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. Jg. **39**. 752. 1906.

Noch ist uns die Einsicht in die Bedeutung der Eiweißstoffe für den tierischen Organismus als Nahrungsstoffe zum größten Teile versagt! Mit Spannung warten wir des Momentes, in dem sich auch diese Fesseln lösen werden, die seit Jahrzehnten ein erfolgreiches Weiterarbeiten auf dem Gebiete der gesamten Biologie gehemmt haben. Im kühnen Gedankenfluge durchmessen wir alle Probleme, welche mit dem „Eiweiß" in engstem Konnexe sich befinden. Hier steht das ganze große Heer von Fermenten — Begriffe ohne greifbare Grundlagen. Ganz ähnlich steht es mit der gewaltigen Zahl von Toxinen und Antitoxinen und verwandten Körpern. Die Forscher all dieser genannten Gebiete harren mit großer Sehnsucht der Aufklärung der Konstitution des Eiweiß! Sie alle erwarten neue Impulse von ihr, neue Fragestellungen und vor allem auch neue Methoden. Wird sich auch mancher Traum nicht erfüllen, und manche Hoffnung vergeblich sein, so wird doch die Biologie des Eiweißes im engeren Sinne ganz neue Richtungen einschlagen und auf einer gesicherten Grundlage sich erfolgreich weiter entwickeln.

Sehen wir zu, welche Vorstellungen sich aus den eben mitgeteilten Betrachtungen für den Abbau der Eiweißkörper durch Fermente ergeben. Wir haben gesehen, daß die nächsten Spaltprodukte des Eiweiß Albumosen sind und diesen Peptone folgen. Wir können uns nun wohl denken, daß das Eiweißmolekül zunächst in eine Reihe längerer Ketten von Aminosäuren zerfällt. Es sind dies die Albumosen. Schon diese können unter sich recht verschieden sein. Es braucht nicht jede dieser Ketten alle Aminosäuren, die das Eiweiß selbst aufweist, zu enthalten. Die Albumosen wiederum zerfallen weiter in Bruchstücke mit einer kleineren Anzahl von Aminosäuren, nämlich in die Peptone. Wir können uns einerseits vorstellen, daß aus einer Albumose gleichzeitig eine ganze Anzahl von verschiedenartigen Peptonen hervorgeht, wir können uns aber auch denken, daß jeder Albumose nur ein Pepton entspricht. Es hat die letztere Annahme viel für sich. Wir sehen, wie wir bereits betont haben, sehr frühzeitig im Verdauungsgemisch Aminosäuren auftreten. Es werden sehr bald Aminosäuren aus den Aminosäureketten abgespalten. Der erste Nachweis freier Aminosäuren fällt ungefähr in die Zeit des ersten Auftretens der Peptone. Tyrosin kann man schon wenige Stunden nach dem Beginne der Verdauung feststellen. Es ist wohl denkbar, daß mit der Abspaltung der Aminosäuren aus den Albumosen die Peptonbildung einsetzt. Nun würde ein sukzessiver Abbau unter steter Neubildung freier Aminosäuren eintreten. Aus den Peptonen mit hoher Aminosäurezahl würden immer kleinere Ketten entstehen, bis endlich der größte Teil der Aminosäureketten in ihre Bestandteile aufgelöst ist. Die Peptone wären dann aufzufassen als ein großes Gemisch der verschiedenartigsten Polypeptide. Eine scharfe Grenze nach unten läßt sich nur insofern ziehen, als nur diejenigen Peptide in den Kreis der Peptone hineingerechnet werden, welche noch die Biuretreaktion geben. Es ist nicht daran zu zweifeln, daß der Name Pepton mehr und mehr verschwinden wird und wir mit bestimmten chemischen Individuen rechnen werden. Wir werden

genau so, wie jetzt in der synthetischen Eiweißchemie, auch hier von Di-, Tri-, Tetra- und Polypeptiden sprechen. Es wäre willkürlich, den Ausfall der Biuretprobe zum Ausgangspunkt einer weiteren Abzweigung zu machen. Die biuretgebenden Peptide gehen unvermittelt in die diese Reaktion nicht mehr gebenden über. Es existieren vom Pepton von der längsten Kette bis zur einfachen Aminosäure kontinuierliche Übergänge.

Der Abbau der Proteïne durch Trypsin würde sich nach dieser Vorstellung wie folgt gestalten:



Es ist dies selbstverständlich nur ein Schema, und wir stehen nicht an, ausdrücklich zu betonen, daß es durch weitere Forschungen seine Berechtigung erst erweisen muß. Es sind außerdem mancherlei Kombinationen denkbar. Wir können uns wohl denken, daß auch Aminosäureketten so zerfallen, daß nicht unmittelbar Aminosäuren entstehen, sondern Ketten mit nur je einem Teil der Aminosäurezahl des ursprünglichen Polypeptids. Es sei in dieser Hinsicht z. B. an die angeführte Dialanylasparaginsäure erinnert. Denken wir uns vom Alanin aus die Kette verlängert, so könnte sehr wohl die eine dieser Ketten abgespalten werden und zunächst ein „Asparaginsäuremonopolypeptid“ übrig bleiben. Auch müssen wir daran festhalten, daß auch Polypeptide entstehen, welche offenbar vom Verdauungsferment nicht angegriffen werden. Derartige Kombinationen können wir uns nach den Ergebnissen der Untersuchungen über das Verhalten der

künstlichen Polypeptide gegen die Pankreasfermente wohl vorstellen. Es ist nicht ohne Interesse, daß das bei der tryptischen Verdauung des Eiweiß beobachtete Polypeptidgemisch in auffallend großer Menge Phenylalanin und Prolin enthielt, und gerade die diese Aminosäuren enthaltenden künstlichen Peptide der Fermentwirkung widerstanden.

Wenn wir abweichend vom Plane unserer Vorlesungen hier ein Problem zu entrollen suchen, das nach den vorliegenden Versuchen noch nicht völlig spruchreif ist, so geschieht dies deshalb, weil einerseits doch viele Befunde eine wichtige Stütze dieser Ansichten geben und andrerseits nur auf der gegebenen Grundlage ein tieferes Verständnis des Eiweißabbaues und -aufbaues im tierischen Organismus möglich ist. Durch einen solchen stufenweisen Abbau kann die Zelle jedes ihr gebotene Eiweiß so transformieren und neu aufbauen, daß es in das gesamte Gefüge des Zellinhaltes hineinpaßt. Es ist nicht schwer sich vorzustellen, wie aus einem bestimmt zusammengesetzten Eiweiß die verschiedenartigsten, die einzelnen Aminosäuren in ganz anderem Verhältnis als die Muttersubstanz enthaltenden Proteïne hervorgehen. Es ist nicht nötig, daß bei einer solchen Umwandlung eine totale Aufspaltung des Proteïns bis zu den tiefsten Bausteinen vor sich geht, ein partieller Abbau kann zu demselben Ziele führen. Sind auch die Einzelheiten des fermentativen Abbaues noch wenig aufgeklärt, so dürfen wir doch die Grundzüge, nach denen die Aufspaltung des Proteïns erfolgt, als gesichert betrachten. Wir möchten nicht verfehlen, auch auf die weitgehende Analogie hinzuweisen, die ein derartiger Abbau mit dem der Polysaccharide aufweist. Wir wissen, daß die Stärke, ehe sie zum Traubenzucker abgebaut wird, mancherlei Zwischenstufen durchläuft, deren genaue Kenntnis uns noch ebenso sehr fehlt, wie die der Albumosen und Peptone. Wir kennen erstere vorläufig nur als Gemische und bezeichnen sie als Dextrine. Die erste chemisch wohl definierbare Abbaustufe ist das Disaccharid, die Maltose. Die Dextrine, die wir uns als noch recht kompliziert gebaute Polysaccharide vorstellen, würden den Albumosen und Peptonen entsprechen. Auch die Dextrine und die verwandten Produkte dürften ein Gemisch verschieden langer Ketten von Traubenzuckermolekülen umfassen. Die Maltose würde dem aus der Seide isolierten Glycyl-d-Alanin an die Seite zu stellen sein. Die Verhältnisse liegen bei den Kohlehydraten scheinbar einfach, weil die Stärke als eine Kombination eines gleichartigen Moleküls, des Traubenzuckers, aufgefaßt werden muß, während beim Eiweiß die Zahl der Bausteine eine so mannigfaltige ist. Wir kennen jedoch einerseits auch Proteïne, wie die Protamine, z. B. das Salmin, welche im wesentlichen auch recht einheitlich aufgebaut sind und zum größten Teil aus Arginin bestehen, und andrerseits wissen wir, daß in der Pflanzenwelt Polysaccharide vorkommen, welche an Mannigfaltigkeit ihrer Bausteine hinter den Proteïnen wenig zurückstehen. Es sei als Beispiel eines „gemischten“ Disaccharids auf den Rohrzucker, an dessen Aufbau je ein Molekül Dextrose und ein Molekül Lävulose beteiligt ist, ferner auf die Mannorhamnose, die sich aus einem Molekül Rhamnose und einem Molekül Mannose zusammen-

setzt, hingewiesen. Wir kennen auch gemischte Trisaccharide. Bei der Hydrolyse der Rhamninose, eines in den Früchten von Rhamnus infectoria enthaltenen Glukosids, entstehen zwei Moleküle Rhamnose und ein Molekül d-Glukose. Die Gentianose aus Gentiana-Arten enthält zwei Moleküle Glukose und ein Molekül Fruktose. Wir kennen eine große Zahl von Polysacchariden, an deren Aufbau die mannigfaltigsten Zuckerarten: Pentosen, Methylpentosen, Hexosen usw. beteiligt sind. Wir führen diese Beispiele nur an, um zu zeigen, daß die Polysaccharide in der weitgehendsten Analogie zu den Proteïnen stehen. Im Aufbau aus verschiedenartigen Bausteinen ist eine große Kombinationsmöglichkeit gegeben. Im tierischen Organismus treten die Proteïne an die erste Stelle. Sie charakterisieren die einzelnen Gewebe. Auf ihrer Konfiguration beruht offenbar zum größten Teil das Geheimnis der Eigenart der einzelnen Zellen. Jede Tiergattung, jede Tierart und vielleicht sogar jedes Individuum hat sein eigenes „Eiweiß". Die Kohlehydrate treten an Bedeutung für den tierischen Organismus nach dieser Richtung ganz zurück. Sie sind hauptsächlich Nahrungsstoffe und spielen im Aufbau der Gewebe eine nur untergeordnete Rolle. Ganz anders verhält sich die Pflanzenwelt. Hier treten die Kohlehydrate in den Vordergrund. Ihre Funktion ist nicht so einheitlich wie im Tierreich. Sie bauen die Gewebe der Pflanzen auf und an ihr Vorhandensein knüpfen sich die mannigfachsten Lebensprozesse. Daher ihre große Mannigfaltigkeit, ihr Aufbau aus heterogenen Elementen. Die Kohlehydrate sind ihrer ganzen physiologischen Bedeutung und ihrem ganzen Aufbau nach für die Pflanzenwelt das, was die Proteïnstoffe für den tierischen Organismus.

Je mannigfacher die Verwendungsweise eines Proteïns ist, um so gleichmäßiger sind alle die verschiedenartigen Aminosäuren an ihrem Aufbau beteiligt. Je einheitlicher dagegen die Funktion eines Proteïns im allgemeinen ist, um so mehr tritt die eine oder andere Aminosäure in den Vordergrund. Wir sehen, daß z. B. das Fibroin aus Seide 36% Glykokoll und über 20% Alanin enthält, beim Elastin treffen wir 26% Glykokoll und über 10% Leucin, das Gliadin, ein Pflanzenreserveeiweiß, enthält über 30% Glutaminsäure, bei den Protaminen finden wir zum Teil über 80% Arginin. Es wäre gewiß unrichtig, wollte man diese Eiweißkörper den anderen als einfach zusammengesetzt gegenüberstellen. Sie sind einheitlicher. Für die Auffassung ihrer Konstitution und Konfiguration ist es von geringer Bedeutung, ob die untereinander verknüpften Aminosäuren gleichartig oder sehr verschieden sind.

Die Beobachtung, daß das Pankreasferment einzelne der künstlichen Peptide nicht angreift, und der Befund, daß das bei der Verdauung eines Proteïns verbleibende, noch aus komplizierteren Bruchstücken bestehende Produkt viel Glykokoll, Phenylalanin und l-Prolin enthält, läßt uns vermuten, daß der tierische Organismus gerade aus diesen oder ähnlichen Gruppen die Eiweißsubstanzen aufbaut, die als Stütz- und Grundsubstanzen in gewissem Sinne aus dem allgemeinen Stoffwechsel ausgeschaltet sind. Es ist gewiß nicht ohne Bedeutung, daß das Elastin soviel Glykokoll und

Leucin besitzt. Die Kombination Leucyl-glycin ist dem Trypsin gegenüber offenbar unangreifbar. Auch die Seide enthält solche Bindungen, wie dies aus dem Befunde von Glycyl-d-Alanin hervorgeht. Die Zelle kann ihre Proteïne selbst durch Bildung derartiger Kombinationen schützen. Der Umstand, daß in den Zellen die lebhaftesten Fermentprozesse ununterbrochen vor sich gehen, und doch die Zelle ihr Baumaterial, ihr Rüstzeug intakt erhält, ist unserem Verständnis durch derartige Betrachtungsweisen näher gerückt.

Die Bedeutung der von *Emil Fischer* dargestellten Polypeptide liegt noch nach einer ganz anderen Richtung. Es war bis jetzt nicht möglich, die proteolytischen Fermente auf ihre Einheitlichkeit zu prüfen. Man mußte sich bis jetzt mit der Kenntnis von deren Wirkungsweise begnügen. Es ist nicht daran zu zweifeln, daß mit Hilfe der künstlichen Peptide auch nach dieser Richtung neue Fragestellungen aufgestellt und auch zur Lösung kommen werden. Es wird sich entscheiden lassen, ob die verschiedenen Tierarten ganz gleichartige proteolytische Fermente besitzen, oder aber verschieden wirkende. Wir sind geneigt, letzteres anzunehmen, wenigstens für einige spezielle Fälle. Wir wissen, daß die Federn der Vögel und die Haare der Säugetiere von mancherlei Schmarotzern heimgesucht und von diesen als Nahrung aufgezehrt werden. Diese Tierchen müssen offenbar viel kräftiger wirkende proteolytische Fermente besitzen, als die uns gewöhnlich zur Verfügung stehenden Verdauungssäfte, denn die Keratine sind, soweit unsere Kenntnisse reichen, für die Wirbeltiere kaum verdaulich. Wir erhoffen von dem Studium des Verhaltens der proteolytischen Fermente gegen die Polypeptide auch eine volle Aufklärung des Unterschiedes zwischen der Pepsin- und Trypsinwirkung.[1]) Bis jetzt ist noch keines der künstlich dargestellten Polypeptide vom Pepsin angegriffen worden.[2]) Es ist wohl denkbar, daß die zu den Versuchen verwendeten Aminosäureketten nicht lang genug waren. Die Pepsinsalzsäure scheint das Eiweiß überhaupt in ganz anderer Weise abzubauen als das Trypsin.[3]) Es entstehen offenbar auch Albumosen, „Peptone“ und tiefere biuretfreie Spaltungsprodukte. Es treten aber keine Aminosäuren auf.[4]) Die Bedeutung der Magenverdauung ist noch ganz unklar. Sie ist vielleicht als vorbereitende Spaltung des Eiweiß aufzufassen, um dem Trypsin mehr Angriffspunkte auf einmal zu bieten. Es läßt sich auch experimentell zeigen, daß die Trypsinver-

[1]) *Emil Abderhalden* und *Peter Rona:* Zur Kenntnis des proteolytischen Fermentes des Pylorus und des Duodenalsaftes. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. **47**. 1906.

[2]) Vgl. *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Über das Verhalten verschiedener Polypeptide gegen Pankreassaft und Magensaft. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 52. 1905.

[3]) Vgl. *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Über die Verdauung des Kaseïns durch Pepsinsalzsäure und Pankreasfermente. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **40**. 215. 1903 und ferner *Friedrich Obermayer* und *Ernst P. Pick:* Über Veränderungen des Brechungsvermögens von Glukosiden und Eiweißkörpern durch Fermente, Säuren und Bakterien. *Hofmeisters* Beiträge. **7**. 331. 1905.

[4]) *Emil Abderhalden* und *O. Rostoski:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 265. 1905.

dauung eine raschere und vollständigere ist, wenn ihr eine solche mit Pepsinsalzsäure vorausgeschickt wird.

Mit Hilfe der Polypeptide wird es uns auch am ehesten gelingen, in das Dunkel des Zellstoffwechsels Licht zu bringen. Es ist jetzt schon festgestellt, daß die Gewebe und speziell die Leber proteolytische Fermente enthalten, welche Bindungen zwischen Aminosäuren lösen, welche dem Trypsin unzugänglich sind. So spaltet ein Auszug aus der Leber Glycyl-Glycin vollständig in seine Komponenten.[1] Eine Ausdehnung derartiger Versuche auf die verschiedensten Organe wird es uns ermöglichen, diejenigen ausfindig zu machen, welche bei dem Eiweißabbau die größte Rolle spielen.[1] Auch zu vergleichenden Untersuchungen werden uns die Polypeptide in ihren mannigfachen Formen ein wertvolles Material bieten. Es wird von dem größten Interesse sein, zu erfahren, ob die Vertreter der verschiedenartigsten Tierklassen die einzelnen Polypeptide in gleicher Weise abbauen, oder aber, ob sich Unterschiede in den Abbauprodukten ergeben.

Aus all diesen Problemen erhellt ohne weiteres die große Bedeutung der synthetischen Verkettung der Aminosäuren, der Polypeptide für alle Zweige der biochemischen Wissenschaft.

---

[1]) *Emil Abderhalden* und *Yutaka Teruuchi:* Das Verhalten einiger Peptide gegen Organextrakte. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. **47**. 1906.

Vorlesung X.

Eiweißstoffe.

IV.

Abbau und Aufbau der Eiweißkörper im tierischen und pflanzlichen Organismus.

Ehe wir auf die Besprechung des Verhaltens der in den tierischen Organismus eingeführten Eiweißstoffe eingehen, ihren Abbau im Darmkanal, ihre Resorption und Assimilation und die bei ihrer Verbrennung auftretenden Endprodukte verfolgen, möchten wir zuerst einiges über die Entstehung der Proteïne unserer Nahrung wissen. Der tierische Organismus kann, wie wir später sehen werden, sein Eiweiß nur aus solchem selbst und seinen direkten Abbauprodukten aufbauen. Er ist nicht imstande, aus anorganischen Stickstoffverbindungen Eiweiß zu bilden, ebensowenig kann die tierische Zelle organische Stickstoffsubstanzen, die nicht mit dem Eiweiß in direkter Beziehung stehen, zur Eiweißsynthese verwenden. Der tierische Organismus ist in seinem Eiweißbedarf vollständig auf die Pflanzenwelt angewiesen. Diese bereitet für ihn die Proteïnstoffe.

Wenn Lebewesen, seien es Pflanzen oder Tiere, zugrunde gehen, dann geht ihre organische Substanz in Fäulnis über. Aus den stickstoffhaltigen Produkten geht zuletzt zum größten Teil Ammoniak hervor. Aus ihm bildet sich im Boden Salpetersäure, es entstehen salpetersaure Salze. Die Bildung des Salpeters im Ackerboden ist ein seit langer Zeit bekannter Prozeß. An bestimmten Stellen entstehen ganz enorme Salpeterlager. Schon *H. Davy*[1]) hatte erkannt, daß der Salpeter auf Kosten des Ammoniakstickstoffs des Bodens und des Luftsauerstoffs sich bildet. Sehr bald wurde festgestellt, daß die Salpeterbildung, auch Nitrifikation genannt, auf die Lebenstätigkeit von Mikroben zurückzuführen ist. Die Reinkultivierung dieser Organismen ist erst sehr spät gelungen.[2]) Es lag dies daran, daß die Bakterien eigentümlicherweise, wie *Hueppe*[3]) und *Heraeus*[4])

---

[1]) *H. Davy:* Elemente der Agrikultur-Chemie. S. 408. 1814.

[2]) *S. Winogradsky:* Sur les organismes de la nitrification. Compt. rend. d. l'Acad. des Sciences. **110.** 1013. 1890.

[3]) *F. Hueppe:* Tageblatt der Naturforscher-Versammlung Wiesbaden 1887.

[4]) *W. Heraeus:* Zentralblatt f. Bakteriologie. **3.** Nr. 13. 1887.

erkannten, auf einem völlig anorganischen Nährboden wachsen können. Sie beziehen ihren Stickstoff- und Kohlenstoffgehalt aus kohlensaurem Ammoniak.[1]) Der Nitrifikationsprozeß ist übrigens kein einheitlicher. Er wird durch das Zusammenarbeiten mehrerer Bakterienarten bedingt. Die einen oxydieren Ammoniak zu Nitrit, andere Nitrit zu Nitrat. Diese nitrifizierenden Bakterien sind überall verbreitet. Sie spielen im Haushalte der Natur eine große Rolle. Sie vermitteln den Kreislauf des Stickstoffs.

Auch den Stickstoff, den der tierische Organismus in seiner Nahrung zu sich nimmt, gibt er dem Boden in letzter Linie als Ammoniak zurück. Wir werden später sehen, daß der größte Teil des Eiweißstickstoffes bei den Säugetieren als Harnstoff im Harne wieder erscheint. Unter der Wirkung bestimmter Bakterien bildet sich Ammoniak aus ihm, der gleichfalls in salpetersaure Salze übergeführt wird. Aus diesen vermag nun die Pflanze von neuem Eiweiß aufzubauen, und so bewegt sich der Stickstoff bald in anorganischer Form, bald in organischer gebunden in einem bestimmten Kreislauf. In Wirklichkeit verläuft dieser Prozeß nicht so glatt, wie es den Anschein haben könnte. Neben dem gebundenen Stickstoff wird auch freier Stickstoff in großer Menge erzeugt. Wird stickstoffhaltige organische Substanz verbrannt, so entsteht neben Ammoniak auch freier Stickstoff. Der Betrag des letzteren kann bei günstigen Bedingungen ein sehr großer sein. Dies ist z. B. der Fall, wenn die Verbrennung bei hoher Temperatur und reichlichem Luftzutritt stattfindet. Stickstoff wird in großer Menge auch frei beim Verpuffen von Schießpulver. Aber nicht allein durch künstlich hervorgebrachte Prozesse wird Stickstoff entbunden, sondern auch unter Mitwirkung von Organismen in der Natur selbst. Zwar hat sich die Anschauung, daß im Stoffwechsel der höheren Pflanzen freier Stickstoff sich bilde, bei exakter Durchführung der Versuche als irrig erwiesen, und ebenso ist die oft erörterte Frage, ob im tierischen Organismus ein Teil des Eiweißstickstoffes als solcher zur Abscheidung gelangt, in verneinendem Sinne entschieden, dagegen sind uns Organismen in großer Verbreitung bekannt geworden, die zwar aus organischen Stickstoffverbindungen keinen Stick-

[1]) Es ist nicht ohne Interesse, daß noch andere niedere Lebewesen an Stelle von organischen Materialien anorganische verbrennen. Wohl am längsten bekannt ist die Gruppe der Schwefelbakterien. Sie enthalten in ihrem Zelleib Einlagerungen von Schwefelkörnchen. Sie leben in Schwefelquellen und bilden in diesen eine ganz eigenartige Flora. Sie umfassen zu der Gruppe der Beggiatoa gehörende Arten. Sie sind aërob. Die Beggiatoa-Arten vermögen den Schwefelwasserstoff mit Hilfe des Luftsauerstoffs zu Schwefel zu oxydieren. Der aufgestapelte Schwefel wird in der Zelle zu Schwefelsäure weiter verbrannt und dieser scheint ihr wesentlichstes Atmungsprodukt zu sein. Organische Substanzen brauchen sie in nur geringer Menge. Durch die Oxydation von Schwefelwasserstoff zu Schwefelsäure wird für das Bakterium eine Wärmemenge von 62·4 Kal. verfügbar.

Ein anderes Beispiel dieser Gruppe liefern viele Fadenbakterien, vor allem Leptothrix ochracea. Sie oxydieren das Ferrokarbonat der Eisenquellen zu Ferrisalz, das unter Bildung von Eisenhydroxyd zerfällt. *Winogradsky*, dem wir die genaue Kenntnis der Schwefel- und Eisenbakterien verdanken, erwägt die Möglichkeit, daß die Eisenbakterien an der Bildung der Rasensteinlager beteiligt sind.

stoff in Freiheit setzen, wohl aber, wenn ihnen salpetersaure Salze geboten werden. Die Entdeckung dieses Prozesses, der als Denitrifikation bezeichnet wird, ist schon sehr alt. Schon *H. Davy*[1]) berichtet, daß im Boden bei der Zersetzung organischer Substanz gasförmiger Stickstoff sich entwickle. Daß die Stickstoffbildung aus den Nitraten erfolgt, ist jedoch erst von *Gayon* und *Dupetit*[2]) klar erkannt worden. In der Folgezeit sind eine große Anzahl von Bakterien isoliert worden, welche sämtlich freien Stickstoff aus Nitraten bilden. Schon *Gayon* und *Dupetit* haben zwei anaërobe Bakterien: Bacterium denitrificans α und β aus der Ackererde gezüchtet. Die denitrifizierenden Bakterien können ohne Sauerstoff existieren. Sie benutzen die Nitrate als Energiequelle. Sie arbeiten in gewissem Sinne den nitrifizierenden Bakterien beständig entgegen. Bei reichlichem Sauerstoffzutritt haben die letzteren die Oberhand, nicht aber bei ungenügendem. Es ist zweifellos, daß fortwährend beträchtliche Mengen von Stickstoff in Freiheit gesetzt werden. Beständig würde auf diese Weise der Organismenwelt Stickstoff entzogen, wenn nicht gleichzeitig Prozesse wirksam wären, durch die freier Stickstoff wieder gebunden würde. Nun wissen wir, daß durch die elektrischen Entladungen der Atmosphäre Stickstoff und Sauerstoff zu Salpetersäure vereinigt werden. Die Menge des auf diese Weise gebundenen Stickstoffs kann keine große sein. Sie kommt in Wirklichkeit gegenüber den Prozessen, welche freien Stickstoff erzeugen, gar nicht in Betracht. Nun sind in den letzten Jahren mehrere Bakterien bekannt geworden, welche die Fähigkeit haben, den freien Stickstoff der Atmosphäre zu assimilieren. *Berthelot*[3]) war der erste, welcher auf derartige Prozesse aufmerksam machte. Er fand Stickstoffanreicherung in Bodenproben, welche frei von höheren Pflanzen waren und als einzige Stickstoffquelle die atmosphärische Luft besaßen. *Winogradsky*[4]) gelang es zum ersten Male, einen Bazillus aus Bodenproben zu isolieren, welcher den freien Stickstoff der Luft direkt verarbeiten konnte. Es war dies das anaërobe Clostridium Pasteurianum. *Winogradsky* konnte in einem Versuche zeigen, daß dieser Bazillus bei Ausschluß jeder Stickstoffquelle außer der der Luft nach 20 bzw. 15 Tagen 28·9 *mg* bzw. 24·7 *mg* Stickstoff aufgenommen hatte. Es ist von Interesse, daß das Clostridium nicht für sich allein auftritt, sondern stets in Begleitung von zwei aëroben Bakterien gefunden wird. Offenbar liegt eine Symbiose vor. Die aëroben Bakterien bewirken die für die Lebensprozesse des Clostridiums notwendige Sauerstoffarmut. Sie empfangen dafür höchstwahrscheinlich von diesem stickstoffhaltiges Material. Es sind seit

[1]) l. c. S. 309.

[2]) *Gayon* und *Dupetit:* Sur la formation des nitrates. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **95**. 644. 1882.

[3]) *Berthelot:* Fixation directe de l'azote atmosphérique libre par certains terrains. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **101**. 775. 1885. Ebenda. **104**. 205. 625. 1887; **106**. 569. 1049. 1214. 1888; **107**. 372. 1888; **108**. 700. 1889; **109**. 277. 417. 1889; **115**. 569. 1892; **116**. 842. 1893.

[4]) *Winogradsky:* Sur l'assimilation de l'azote gazeux de l'atmosphère par les microbes. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **116**. 1385. 1893. Ebenda. **118**. 353. 1894.

dieser Entdeckung auch andere freien Stickstoff assimilierende Bakterien bekannt geworden. So beschreiben *Krüger* und *Schneidewind*[1]) ein Bakterium, das in 62 Tagen 4·6—8·5 *mg* Luftstickstoff in Eiweiß-Stickstoff überführte. Von großer Bedeutung ist es, daß das Clostridium auch im Schlick des Meeresgrundes und im Plankton des Meer- und Süßwassers aufgefunden worden ist. Um einen Einblick in die Bedeutung der Tätigkeit dieser freien Stickstoff aufnehmenden Bakterien zu geben, sei folgende Beobachtung von *Kühn*[2]) angeführt. Eine zwanzig Jahre ohne jede Stickstoffdüngung verbliebene Versuchsparzelle hatte pro Hektar Land einen Durchschnittsertrag von 1976 *kg* Körner ergeben. Es konnte nicht nur keine Verminderung des jährlichen Ernteertrages infolge allmählichen Verbrauches des Düngerstickstoffs festgestellt werden, sondern im Gegenteil eine Steigerung der Körnerproduktion um 11·6%. Dem Boden wurden pro Jahr und pro Hektar Land durch die Roggenernte 25—30 *kg* Stickstoff entzogen. Diese Stickstoffmenge mußte somit aus der Luft dem Ackerboden zugeführt werden. Auch das abgefallene Laub des Waldbodens speichert Stickstoff mit Hilfe der in ihm lebenden Bakterien auf. Es ist nicht unmöglich, daß diese Bakterien auch die ersten Pioniere sind, um zerfallendes Gestein „urbar" zu machen.

Es ist eine alte Erfahrung, daß manche Pflanzen, wie z. B. die Leguminosen den Boden an Stickstoff anreichern, während andere nur zehren. Aus diesem Grunde wird der praktische Landwirt auf demselben Boden hintereinander im allgemeinen nie Getreide bauen, sondern abwechselnd Leguminosen und Getreide. Vollständig aufgeklärt worden ist der ganze Vorgang, der diesem eigentümlichen Verhalten zugrunde liegt, durch die Untersuchungen von *Hellriegel*[3]) und *Willfarth.*[4]) Sie stellten zunächst mit voller Schärfe die Stickstoffbindung durch die Leguminosen fest und fanden, daß diese Fähigkeit in Zusammenhang mit der Ausbildung der sog. Wurzelknöllchen dieser Pflanzen steht. Es ließ sich auch zeigen, daß man Leguminosen, auf sterilem Boden kultiviert, zur Knöllchenbildung zwingen kann, wenn man einen Aufguß von gewöhnlichem Ackerboden zufügt. Offenbar müssen im Ackerboden Mikroorganismen vorhanden sein, welche die Knöllchenbildung veranlassen. Durch Erhitzen verliert der Bodenaufguß seine Wirksamkeit. Ganz anders verhalten sich die Gramineen. Sie lassen sich in ihrer Stickstoffaufnahme durch Bodenaufguß nicht beeinflussen. Ihre Stickstoffassimilation ist nur abhängig vom Nitratgehalt des Bodens. Der freie Stickstoff kommt für sie gar nicht in Betracht. Die Leguminosen

---

[1]) *Krüger* und *Schneidewind:* Landwirtsch. Jahrb. **29.** 801. 1900.

[2]) *J. Kühn:* Frühlings landw. Ztg. S. 2. 1901. Zitiert nach *F. Czapek:* Biochemie der Pflanzen. Gustav Fischer. S. 131. 1905.

[3]) *H. Hellriegel:* Tageblatt der Naturforscher-Vers. Berlin. S. 290. 1886.

[4]) *Willfarth:* Tageblatt der Naturforscher-Vers. Wiesbaden. S. 362. 1887. — *H. Hellriegel* und *H. Willfarth:* Zeitschr. d. Vereins f. Rübenzuckerindustrie. Beilageheft. S. 234. 1888 und Berichte der botan. Gesellsch. **7.** 138. 1889. — Vgl. die weitere Literatur bei *J. Vogel:* Die Assimilation des freien und elementaren Stickstoffs durch Mikroorganismen. Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde. **15.** II. 33. 1905.

hinwiederum sind im natürlichen Boden von einer steigenden Nitratdarreichung in ihrem Wachstum völlig unabhängig. Werden die Leguminosen auf sterilisiertem Boden gezüchtet, dann verhalten sie sich wie die Gramineen. Sie haben eben die Fähigkeit verloren, freien Stickstoff aufzunehmen und sind nun gänzlich auf den Nitratgehalt des Bodens angewiesen. Es seien zur Illustrierung der Stickstoffassimilation durch knöllchenhaltige Leguminosen folgende Versuche angeführt. *Schloesing* und *Laurent*[1]) kultivierten Leguminosen in sterilisiertem Sande und in sterilen Glaszylindern. Der Gehalt an Sauerstoff, Kohlensäure und Stickstoff der in diesen befindlichen Luft war genau bekannt. Bei den einen Versuchen wurde steriles Wasser zugegeben, in den andern solches mit zerriebenen Knöllchen. Nach drei Monaten wurde die Luft aus den Zylindern entfernt und ihr Stickstoffgehalt bestimmt. Es ergab sich, daß er nur bei den Versuchen abgenommen hatte, bei denen Wurzelknöllchen hinzugegeben worden waren. In zwei solchen Versuchen mit Beigabe von Wurzelknöllchen war das Ergebnis folgendes:

	I	II
Stickstoffgehalt der Luft bei Beginn des Versuches	2681·2 cm^3	2483·3 cm^3
" " " " Abschluß " "	2652·1 "	2457·4 "
Aufgenommener Stickstoff	29·1 "	25·9 "
	= 36·5 *mg*	= 32·5 *mg*

Noch deutlicher zeigt diese Stickstoffaufnahme folgende Übersicht. In Versuch III waren keine Wurzelknöllchen vorhanden, wohl aber in Versuch I und II.

	I	II	III
Stickstoff im Boden und in den gesäten Leguminosensamen (Erbsen)	32·6 *mg*	32·5 *mg*	32·5 *mg*
Stickstoff in der Erde	73·2 "	66·6 "	33·1 "
Stickstoffgewinn der Pflanzen	40·6 "	34·1 "	0·6 "

Die Wurzelknöllchen enthalten Bakterien, wie *Beijerinck*[2]) endgültig bewiesen hat. Sie leben in Symbiose mit dem Träger der Knöllchen. *Beijerinck* nennt den Bazillus B. radicicola. Er ist in Land und Wasser weit verbreitet. Neue Beobachtungen sprechen übrigens dafür, daß der den freien Stickstoff assimilierende Pilz nicht einheitlich ist. Es scheint, daß den verschiedenen Papillionaceenformen verschiedene Bazillen zukommen. Es ist nur gelungen, nahe verwandte Vertreter dieser Familie wechselseitig erfolgreich mit ihren Knöllchen zu infizieren. Es gelang z. B. nicht, Robiniawurzeln mit Erbsenbakterien zur Knöllchenbildung anzuregen. Sehr interessant ist es auch, daß Soja hispida in europäischem Gartenland oft keine Knöllchen erzeugt, wohl aber, wenn dieses mit japanischer Erde geimpft

[1]) *Th. Schloesing* und *Em. Laurent:* Sur la fixation de l'azote gazeux par les légumineuses. Compt. rend de l'Acad. des Sciences. **111**. 750. 1890 und ebenda. **113**. 776. 1891; **115**. 881. 1017. 1892; Annal. Institut Pasteur. **6**. 65 u. 824. 1892.

[2]) *M. Beijerinck:* Botanische Zeitung. S. 725. 1888.

wird. Wie bedeutungsvoll diese Entdeckungen geworden sind, erhellt schon daraus, daß die Knöllchenbakterien Handelsprodukt geworden sind.

Es ist fraglich, ob diese Knöllchenbakterien nur auf die Klasse der Papillionaceen beschränkt sind. Es liegen Beobachtungen vor, daß sie auch bei anderen Pflanzengattungen zu finden sind. So sollen sie den Rhinantaceen, Elaeagnaceen, Cycadeen, Coniferen usw. zukommen. Man hat auch vermutet, daß die oft mit den Wurzeln der höheren Pflanzen symbiotisch lebenden Fadenpilze eine ähnliche Rolle spielen wie die Knöllchen. Einstweilen sind diese Versuche noch nicht abgeschlossen. Viele Beobachtungen an den wild wachsenden Pflanzen lassen auf eine weitere Verbreitung derartiger Symbiosen schließen. Wir kennen viele Pflanzen, die Jahr für Jahr in derselben Fülle an demselben Standorte immer und immer wieder anzutreffen sind, während manche andere plötzlich auftauchen, um nach einer kurzen „Blüteperiode" mehr und mehr zurückzugehen. So kann der ganze Charakter einer Waldwiese und speziell die Flora eines Schuttplatzes in rascher Reihenfolge sich ändern, offenbar weil diese so kurz seßhaften Pflanzen ganz und gar auf den Nitratgehalt des Bodens angewiesen sind.

Für unsere Betrachtungen ist es von der größten Wichtigkeit, daß die Natur Mittel und Wege besitzt, auch den freien Stickstoff der Luft beständig zu binden. Auf der einen Seite wird beständig Stickstoff erzeugt und auf der anderen gebunden. Es läßt sich nicht voraussagen, in welchen Verhältnissen diese beiden Prozesse stehen, ob sie sich ungefähr das Gleichgewicht halten, oder ob das Freiwerden des Stickstoffs die Bindung weit übersteigt.[1] Es wäre von großem Interesse, zu wissen, in welche Verbindung diese Organismen den Stickstoff zunächst überführen. Hierüber ist bis jetzt noch gar nichts bekannt. Als schließliches Produkt nimmt man die Bildung von Eiweiß an, das dann zum Teil von der bewohnten Pflanze unter der Mitwirkung von Fermenten aufgenommen werden soll.

Mit der Feststellung der Tatsache, daß auch freier Stickstoff zur Assimilation gelangen kann, scheint der Kreislauf des Stickstoffs, der eben durch die Auffindung der denitrifizierenden Organismen eine Lücke aufzuweisen schien, geschlossen. Wir haben einen Punkt außer acht gelassen. Wir werden später bei der Besprechung der anorganischen Nahrungsstoffe sehen, daß der Erde die Eigenschaft zukommt, gewisse Bestandteile zu fixieren. Es ist dies für die zur Entwicklung der Pflanzen so wichtigen Elemente, Phosphorsäure, Kali, Ammoniak, bekannt. Sobald ihre Lösungen mit Bodenteilchen in Berührung kommen, werden sie in schwer lösliche Verbindungen übergeführt und so vor der Auswaschung durch das Regenwasser bewahrt. Ganz anders verhalten sich nun die salpetersauren Salze, die Nitrate. Sie werden vom Boden nicht absorbiert. Sie sind leicht löslich in Wasser und werden beständig ausgewaschen, den Bächen und Flüssen zugeführt und erscheinen zuletzt im Meere. Die Menge des jähr-

[1] Es ist übrigens der Technik bereits gelungen, den Luftstickstoff im großen in Bindung überzuführen.

lich dem Festland auf diese Weise entzogenen Stickstoffs ist ganz enorm. *K. Brandt*[1]) berechnet sie auf rund 40,000.000 *g* pro Jahr. Wir stehen vor der Frage, auf welchem Wege diese großen Stickstoffmengen dem allgemeinen Kreislauf zurückgegeben werden. Daß dies der Fall sein muß, beweist der Umstand, daß trotz der nun seit Jahrtausenden erfolgten Auslaugung des Festlandes die Vegetation nach wie vor sich weiterentwickelt. Zwischen dem Pflanzen- und Tierleben auf dem Festland und dem Meere bestehen keine wesentlichen Unterschiede. Auch die Meerespflanzen assimilieren Kohlensäure, auch sie brauchen zu diesem Prozesse der Sonnenenergie, weshalb denn auch in den Tiefen, in die kein Licht dringt, das Pflanzenwachstum aufhört. Auch die Meerespflanzen brauchen Nitrate zum Aufbau ihrer Eiweißsubstanzen. Auch im Meer entnimmt die Tierwelt ihr Eiweiß ausschließlich in letzter Linie der Pflanzenwelt. Die Vegetation im Meer kann die großen Stickstoffmengen, die ihr ständig zugeführt werden, nicht bewältigen. Auch wird ja stets stickstoffhaltige Substanz bei der Fäulnis der abgestorbenen Pflanzen und Tiere in Ammoniak und dieses in Nitrit und in Nitrat übergeführt, genau so wie auf dem Festlande. Wohl wirft ab und zu das Meer gewaltige Tangmassen ans Land. Die in ihnen enthaltene Stickstoffmenge ist jedoch unendlich vielmal zu gering, um einen Ausgleich zwischen dem dem Land entführten Stickstoff zu schaffen. Es ist nun von größtem Interesse, daß auch im Meer sich denitrifizierende Bakterien vorfinden, die fortwährend Stickstoff in Freiheit setzen. Sie geben den dem Meer zugeführten Stickstoff dem Kreislauf zurück.

Hier erhellt erst die große Bedeutung der Denitrifikation, die uns auf dem Festlande als eine unwillkommene Erscheinung entgegentrat. Zugleich wird nun die große Rolle, die den Stickstoff assimilierenden Bakterien zukommt, vollkommen klar. Ein ewiges Wechselspiel garantiert die Lebensbedingungen der gesamten Organismenwelt! Diese kleinsten aller Wesen schaffen für uns die Grundbedingungen unseres ganzen Daseins. Mit der Auffindung der denitrifizierenden Bakterien hat sich auch ein scheinbarer Widerspruch gelöst. Auf dem Festland nimmt bekanntlich die Dichtigkeit der Pflanzen- und Tierwelt vom Äquator nach den Polen hin mehr und mehr ab. Im Meer ist dies nicht der Fall. Diese Erscheinung ist sehr auffallend, denn man müßte erwarten, daß in den tropischen Meeren mit ihrer Lichtfülle der Entwicklung viel bessere Bedingungen geschaffen wären als in den dunkeln arktischen Zonen. Es ist wohl denkbar, daß dieser Umstand mit der Tätigkeit der denitrifizierenden Bakterien zusammenhängt. Für sie und ihr Wirken sind die Bedingungen in den tropischen Meeren am günstigsten. Sie entwickeln sich bei einer Temperatur von 25—30° am besten. Sie werden somit in den tropischen Meeren

[1]) Vgl. *K. Brandt:* Wissenschaftliche Untersuchungen. Herausgegeben von der Kommission zur Untersuchung der deutschen Meere. 1899 u. 1901. — Vgl. auch *E. Schulze:* Der Kreislauf des Stickstoffs in der Natur und der Stoffwechsel im Meere. Schweizer. landwirtschaftl. Zentralblatt. 1902.

den Meerespflanzen viel mehr Stickstoff entziehen als in den Meeren der arktischen Zone. Wir wollen gleich betonen, daß dies nur ein Erklärungsversuch ist. Wir wissen, daß das Wachstum aller Organismen an das Gesetz des Minimums gebunden ist, d. h. sämtliche Stoffe, die einem Organismus geboten werden, richten sich nach dem in der kleinsten Menge vorhandenen. Wenn auch der Meerespflanze massenhaft Stickstoff in Form von Salpeter zur Verfügung steht, so könnte andrerseits der Phosphor z. B. in zu geringer Menge vorhanden sein. Die Pflanze könnte dann den gesamten Stickstoff nur in der dem vorhandenen Phosphor entsprechenden Menge verwenden. Es ist ja denkbar, daß in den Meeren der verschiedenen Zonen die Ernährungsbedingungen auch nach anderen Richtungen verschieden sind.

Auf alle Fälle spielt im Kreislauf des Stickstoffs der freie Stickstoff in der organischen Natur eine hervorragend wichtige Rolle. Die künstlich erzeugten Stickstoffmengen, sei es durch Verbrennung organischer Substanz, sei es durch Verpuffung von Pulver, sind gewiß auch sehr große, sie vermögen aber das Gleichgewicht und damit den ganzen Kreislauf kaum zu stören. Auch sie werden fortdauernd wieder gebunden und dem Kreislauf des Stickstoffs erhalten.

Das Eiweiß enthält neben Stickstoff noch Kohlenstoff, Wasserstoff und Schwefel. Wir haben bereits bei der Assimilation der Kohlensäure auf die zentrale Stellung der Kohlehydrate im Pflanzenorganismus hingewiesen und darauf aufmerksam gemacht, daß sie offenbar den Ausgangspunkt auch der Eiweißsynthese bilden. Wir werden an anderer Stelle genauer auf diese Verhältnisse eingehen. Wir wollen hier nur andeuten, daß wir manche Beziehungen zwischen den einfachen Kohlehydraten und einzelnen Aminosäuren kennen und uns wohl deren Bildung aus ersteren vorstellen können. Kohlen- und Wasserstoff zur Eiweißsynthese entstammen der Kohlensäure der Luft und dem Wasser. In dieser Form gibt der tierische Organismus diese Elemente auch dem Pflanzenreich wieder zurück.

Den Schwefel bezieht die Pflanze aus dem Boden, in dem er sich zum größten Teil in Form von schwefelsauren Salzen der Alkalien und alkalischen Erden findet. Er dient in der Pflanze fast ausschließlich zum Aufbau des Eiweiß und gelangt in dieser Form auch in den tierischen Organismus. In ihm wird bei der Oxydation des Eiweiß wieder zum größten Teil Schwefelsäure gebildet und als Alkalisalz dem allgemeinen Stoffkreislauf zurückgegeben.

Die Bedeutung der Eiweißsubstanzen für die Pflanzenwelt läßt sich nach den vorliegenden Untersuchungen nur schwer abschätzen. Unsere Kenntnisse des Eiweißstoffwechsels in der Pflanze sind ganz auffallend geringe. Soviel ist unzweifelhaft festgestellt, daß er im Pflanzenorganismus nicht entfernt die Rolle spielt wie im tierischen. Vor allem interessiert uns die Frage, ob die Pflanze das Eiweiß je total verbrennt, d. h. ob sie es überhaupt oxydiert. Die Oxydationsprozesse spielen ja, wie wir bei der Kohlensäureassimilation gesehen haben, neben den Reduktionsvorgängen

eine mehr untergeordnete Rolle. Sie sind jedoch unzweifelhaft vorhanden. Nun wissen wir, daß im tierischen Organismus das Eiweiß zum weitaus größten Teil, sei es zu Harnstoff, sei es zu Harnsäure, abgebaut wird. Sie sind beide bis jetzt im Pflanzenreich vergeblich gesucht worden.[1]) Es ist jedoch von Interesse, daß manche Pflanzen der Harnsäuregruppe zugehörende Produkte liefern, nämlich methylierte Xanthinderivate, wie Theobromin und Koffeïn, welche bekanntlich beide als Genußmittel eine große Rolle spielen. Über die Stellung dieser von manchen Zwischenprodukten begleiteten Purinderivate zum Eiweißstoffwechsel läßt sich nichts aussagen. Es ist ja auch möglich, daß sie von Nukleïnen abstammen. Sehr oft sind auch die Alkaloide in Beziehung zum Eiweiß gebracht worden. Auch über ihre Entstehung herrscht noch tiefes Dunkel. Es ist möglich, daß der Indigofarbstoff in Zusammenhang mit dem Eiweißstoffwechsel steht. Wir sind bei der Besprechung der Abbauprodukte des Eiweiß dem Tryptophan, der Skatolaminoessigsäure begegnet und haben gesehen, daß aus ihm bei der Fäulnis Indol, Skatol, Skatolessigsäure und Skatolkarbonsäure hervorgehen. Skatol kommt nur in vereinzelten Fällen in Pflanzen vor. So enthält das Holz der javanischen Ulmacee Celtis reticulosa Miq. gegen 1% Skatol. Das Indoxyl scheint nach neueren Beobachtungen gleichfalls im Pflanzenreich ab und zu vorzukommen. Genaueres über die Beziehungen der Indoxylderivate zu den Eiweißumsetzungen im pflanzlichen Organismus ist uns nicht bekannt.

Nicht viel besser orientiert sind wir über die Vorgänge bei der Eiweißsynthese. Bei dieser müssen die zugeführten Nitrate reduziert werden. Man nimmt jetzt ziemlich allgemein an, daß die Blätter bei der Eiweißsynthese am meisten beteiligt sind, und zwar stellt man sich vor, daß zunächst Aminosäuren entstehen, die dann durch Verkettung zu höheren Komplexen und schließlich zu Eiweiß selbst verknüpft werden. Während die Blätter nicht imstande sind, den Stickstoff der Luft zu verwerten, sprechen Beobachtungen dafür, daß sie Ammoniak in kleinen Mengen aufnehmen können. Es scheint, daß das Licht von Einfluß auf die Eiweißbildung ist. Sie geht allerdings auch im Dunkeln vor sich, sie ist aber unzweifelhaft bei Beleuchtung lebhafter. Es ist vorläufig noch gänzlich unklar, wie die Aminosäurebildung zustande kommt. Man kann sich, wie schon erwähnt, vorstellen, daß sie von einfachen Kohlehydraten, z. B. der Glyzerose ausgeht, man kann sich aber auch ebensogut denken, daß die Aminosäurebildung ein mehr direkter Assimilationsprozeß ist. Besondere Schwierigkeit macht die Art der Verwendung der Nitrate. Daß sie reduziert werden müssen, ist klar. Man hat auch die Nitritbildung direkter verfolgt. Man hat anangenommen, daß HNO_3 in HNO_2 übergeht und diese in $HN{=}O$. Mit Wasser soll dann Hydroxylamin $NH_2{=}OH$ entstehen, welches mit dem durch Reduktion der Kohlensäure entstandenen Formaldehyd Formamid

[1]) Es existiert allerdings ein Befund von Harnstoff bei Lykoperdonarten. Vgl. *Max Bamberger* und *Anton Landsiedl:* Monatshefte für Chemie. 24. 218. 1903.

bilden soll: $COH . NH_2$.[1]) Auch an die Bildung von Blausäure dachte man und an eine Reduktion des Nitrats zu Ammoniak. Es ist nach dem vorliegenden Material ganz unmöglich, irgend welche Schlüsse zu ziehen. Die Eiweißsynthese im Pflanzenorganismus oder besser gesagt die Bildung der Aminosäuren ist noch ganz unaufgeklärt.

Einen klareren Einblick besitzen wir in den Eiweißstoffwechsel der keimenden Samen. Die reifen Samen enthalten stets größere Eiweißvorräte. Sie sind deshalb das Hauptausgangsmaterial für die Darstellung von Pflanzenproteïnen. Sobald die Keimung beginnt, machen sich gewaltige Umwälzungen bemerkbar, und zwar beziehen sie sich auf alle Bestandteile des Zellinhaltes. Wir haben früher schon auf die Umwandlung von Kohlehydraten in Fett und umgekehrt hingewiesen. Neben derartigen Vorgängen bildet offenbar die Hydrolyse die Einleitung der weiteren Stoffwechselvorgänge. Die Proteïne werden unter Einwirkung von proteolytischen Fermenten in ihre Spaltprodukte zerlegt. Es entstehen offenbar zunächst kompliziertere Produkte, „Peptone“ [2]) und schließlich Aminosäuren, die jedoch wenigstens zum Teil gleich weiter verarbeitet werden. Wir können den Beginn der Keimung mit den Vorgängen im Darme in Parallele setzen. Der Zweck ist offenbar nach mancher Richtung derselbe. Vor allem baut auch die Keimzelle ab, um die verschiedenartigen Bausteine ihres Zelleibes aufbauen zu können. Ob nun das Proteïnmolekül gänzlich zerfällt, oder ob eine nur partielle Hydrolyse im Sinne der früheren Darstellung auftritt, ist noch ein ungelöstes Problem. Eine auffallende Erscheinung ist das besonders in Leguminosenkeimlingen beobachtete Auftreten von Asparagin und in einzelnen Fällen auch von Glutamin. Man kann dadurch, daß man Keimlinge im Dunkeln wachsen läßt, künstlich eine Asparaginanhäufung hervorrufen. Es ist vorläufig wenig klar, welche Bedeutung dieser Asparaginbildung zukommt. Es ist möglich, daß das Asparagin am weiteren Eiweißaufbau keinen Anteil mehr nimmt, daß es als Übergangsstufe zu anderen stickstoffhaltigen Materialen dient, oder daß es gänzlich aus diesen ausscheidet und wieder in Beziehung zu den Kohlehydraten und Fetten tritt. Eine derartige Auffassung ist um so plausibler, wenn man an Beobachtungen denkt, die jüngst von *Bertel*[3]) mitgeteilt worden sind. In den ersten Keimungsstadien tritt die aromatische Oxysäure, das Tyrosin, in sehr reichlichem Maße auf. Sie wird jedoch sehr bald in eigenartiger Weise weiter verändert, und zwar unter Mitwirkung eines Fermentes, das sich gut lokalisieren läßt. Es befindet sich an der Grenze von Hypokotyl und Wurzel und im obersten Teil der Wurzel. Aus dem Tyrosin geht unter Kohlensäure- und Ammoniakabspaltung Homogentisinsäure hervor. Diese

---

[1]) *A. Bach:* Sur le mécanisme chimique de la réduction des azotates et de la formation des matières azotées quartenaires dans les plantes. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **122**. 1499. 1896.

[2]) *W. R. Mark:* Über das Vorkommen von Peptonen in Pflanzensamen. Zeitschr. f. physiol. Chemie **42**. 259. 1904.

[3]) *R. Bertel:* Berichte der botan. Gesellsch. **20**. 454. 1902.

Umwandlung ist eine recht komplizierte, denn sie geht mit einer Verschiebung der Atomgruppen einher:

C . OH
HC CH
HC CH
C . CH_2 . CH(NH_2)COOH
Tyrosin

CH
HO . C CH
HC C . OH
C . CH_2 . COOH
Homogentisinsäure.

Die Überführung von Tyrosin in Homogentisinsäure läßt sich auch mit einem Extrakt des Wurzelbreis nachweisen. Werden die Keimlinge chloroformiert, so häuft sich die Homogentisinsäure stark an. Normalerweise wird sie rasch weiter oxydiert und entzieht sich so dem Nachweis.

Daß das Asparagin nicht unmittelbar an der Eiweißsynthese, die dem Abbau sofort folgt, beteiligt ist, beweist, daß es nicht in dem Maße abnimmt, als die Eiweißbildung fortschreitet.

Wir wollen hier noch erwähnen, daß der Keimling im Beginne seines Werdens auch seine übrigen Stoffe, die Nukleïne, die Fette etc., in die Komponenten zerlegt. Er baut von Grund aus ganz neu auf.[1]) Man kann den sich entwickelnden Keimling sehr wohl in seinem Stoffwechsel dem des tierischen an die Seite stellen.

Wenn wir alles überblicken, was wir über die Entstehung der Proteïne in der Pflanzenwelt und deren Eiweißstoffwechsel wissen, so fällt es sehr schwer, uns eine bestimmte auf experimenteller Grundlage gestützte Vorstellung zu machen. Wir glaubten an dieser Stelle, wenigstens ganz kurz, diese Fragen erörtern zu sollen, weil, wie wir schon oft betont haben, ein volles Verständnis der biologischen Prozesse nur von einer möglichst breiten Grundlage aus zu erwarten ist. Es existiert keine scharfe Grenze zwischen Tier- und Pflanzenreich. Es wäre ein grober Fehler, wollte man die biologische Forschung dieser beiden Gebiete trennen. Schon die absolute Abhängigkeit des tierischen Organismus von den Produkten der Pflanzenwelt zwingt uns zu einer eingehenden Berücksichtigung der Pflanzen-Biochemie.

Kehren wir nun zurück zu dem Verhalten der dem tierischen Organismus mit der Nahrung zugeführten Eiweißstoffe. Sie werden vom **Speichel**, mit dem sie zunächst in Berührung kommen, gar nicht angegriffen. Er besitzt kein Ferment, das auf Proteïne eingestellt ist.

Im **Magen** unterliegen die Eiweißkörper der Einwirkung des **Pepsins**. Der erste, welcher in klarer Weise die verdauende Wirkung des Magensaftes demonstrierte, war *Spallanzani*.[2]) Der normale Magensaft rea-

---

[1]) Vgl. u. a.: *J. Reynolds Green* und *Henry Jackson:* Weitere Beobachtungen über die Keimung der Rizinussamen (Ricinus communis). Proceed. Royal Soc. **77** (B). 69. 1905.

[2]) *Spallanzani:* Versuche über das Verdauungsgeschäft. Deutsch von *Michaëlis*. Leipzig 1785. — *Eberle:* Physiolog. Verdauung auf natürlichem und künstlichem Wege. Würzburg 1834. — Vgl. auch *Gamgee:* Physiologische Chemie der Verdauung. Leipzig

giert stets sauer. Er enthält freie Salzsäure. Es ist dies namentlich durch *Bidder* und *Karl Schmidt*[1]) exakt festgestellt worden. Sie bestimmten quantitativ die Menge des im Magensaft enthaltenen Chlors und aller Basen: Kali, Natron, Kalk, Magnesia, Eisenoxyd und Ammoniak und fanden, daß nach der Sättigung aller Basen mit Salzsäure stets noch Salzsäure übrig blieb. Wir werden später genauer auf die Zusammensetzung des Magensaftes und seine Sekretion eingehen, hier interessiert uns nur die Tatsache, daß das genannte proteolytische Ferment, das Pepsin, nur bei saurer Reaktion seine Wirkung entfaltet. Man glaubte, daß das Pepsin geradezu an Salzsäure gekuppelt sei und als Pepsinsalzsäure in Funktion trete. Es ließ sich jedoch zeigen, daß einerseits die Salzsäure durch andere Säuren, z. B. Milchsäure vertretbar ist und andrerseits diese nicht in äquimolekularem Verhältnis für die Salzsäure eintreten. Nun ist der Salzsäuregehalt des Magensaftes ein ganz beträchtlicher. Der Hundemagensaft enthält 0·5—0·6% Salzsäure, derjenige der Katzen 0·5% und beim Menschen wird ein solcher von 0·2—0·3% angegeben. Man hat versucht, als die wesentlichste Bedeutung des Salzsäuregehalts des Magens dessen antiseptische Wirkung hinzustellen. Sie kommt ohne allen Zweifel auch in Betracht, ebenso sicher ist es jedoch, daß der Salzsäure bei der Verdauung der Eiweißkörper eine Rolle zukommt. Der Mechanismus ihrer Wirkung ist jedoch noch nicht ganz aufgeklärt. Sie dürfte in folgendem beruhen. Wird Eiweiß mit verdünnter Salzsäure zusammengebracht oder auch mit Magensaft, dann vollzieht sich eine eigenartige Umwandlung. Das Eiweiß quillt und erfüllt als gallertartige Masse das ganze Gefäß. Zu gleicher Zeit wird Salzsäure in großen Mengen gebunden. Die Menge der freien Salzsäure nimmt ab. Man kann sich vorstellen, daß die Salzsäure mit dem Eiweiß sich verbindet, und daß lösliche sog. Acidalbumine entstehen. Es ist auch möglich, daß die Salzsäure das Eiweißmolekül lockert, d. h. in irgend einer Weise vorbereitet und dem Pepsin zugänglich macht. Es lassen sich z. B. viele Albuminoide, die der Einwirkung des Magensaftes kaum zugänglich sind, durch Einwirkung von Mineralsäure in der Kälte so vorbereiten, daß sie nunmehr auch vom Pepsin in ganz erheblicher Weise gespalten werden. Es scheint jedoch, daß die Salzsäure außer dieser Einwirkung auf das Eiweiß auch das Pepsin direkt in irgend einer Weise beeinflußt, denn wenn in einem künstlichen Verdauungsgemisch alle Salzsäure an Eiweiß und seine Spaltprodukte gebunden ist, so hört die Verdauung durch Pepsin auf und kann erst durch erneuten Zusatz von Salzsäure wieder in Gang gebracht werden. Es ist zu bedenken, daß das Eiweiß, in je mehr Teile es zerfällt, um so mehr Salzsäure binden kann. Die direkte Beobachtung bestätigt auch, daß mit der Dauer der Verdauung immer mehr Salzsäure verschwindet.

---

und Wien. 1897. (61.) — *W. Beaumont:* Neue Versuche und Beobachtungen über den Magensaft und die Physiologie der Verdauung. Deutsch von *B. Luden*. Leipzig 1834.

[1]) *Bidder* und *Schmidt*: Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau und Leipzig 1852. (S. 44 u. 45.)

Der Abbau der Eiweißkörper durch die Einwirkung von Magensaft ist kein sehr weitgehender. Es entstehen hauptsächlich Albumosen und Peptone, daneben treten freilich auch niedrigere Spaltprodukte, offenbar aus der Gruppe der einfachen Polypeptide, auf. Aminosäuren lassen sich unter normalen Verhältnissen nicht nachweisen.[1]) Die Bedeutung der Magenverdauung der Eiweißkörper ist offenbar darin zu suchen, daß diese für die Einwirkung des Trypsins zugänglicher gemacht werden. Es läßt sich im Reagenzglasversuch zeigen, daß die tryptische Verdauung schneller und intensiver verläuft, wenn vorher mit Pepsin und Salzsäure vorverdaut wurde.[2]) Manche an sich schwer verdaulichen Eiweißkörper, wie z. B. das Serumglobulin zeigen dieses Verhalten besonders deutlich. Es ist klar, daß bei den verschiedenen Eiweißkörpern die Vorverdauung im Magen von verschiedener Wichtigkeit ist. Für sehr leicht verdauliche kommt sie weniger in Betracht. Der Vorteil einer solchen vorbereitenden Spaltung wird besondes klar, wenn man bedenkt, wie rasch die Resorption der Eiweisspaltprodukte im Duodenum und übrigen Dünndarm vor sich geht. Trotz reichlichster Fleischfütterung trifft man im Duodenum stets nur eine geringe Menge von Verdauungsbrei. In dem Maße, in dem die Entleerung durch den Pylorus vor sich geht, setzen in rascher Reihenfolge die Trypsinverdauung und die Resorption der Abbauprodukte ein. Dem Trypsinferment wird ein viel größeres Wirkungsfeld auf einmal geboten. Statt dem einen Eiweißmolekül kann es eine große Zahl von Spaltprodukten auf einmal angreifen und rasch in noch kleinere Spaltstücke zerlegen.

Im Magen werden die Proteïde zunächst in ihre Komponenten zerlegt. Aus dem Hämoglobin wird das Hämatin abgespalten und das Globin für sich verdaut, und aus den Nukleoproteïden wird das Nukleïn losgelöst, das vom Pepsin nur sehr schwer angegriffen wird und zum größten Teil ungelöst bleibt und auf diese Weise, wie schon erwähnt, zur Beobachtung kam.

Außer der direkt abbauenden, auf das Pepsin zurückgeführten Wirkung des Magensaftes entfaltet er noch eine andere. Er bringt Milch zur Gerinnung. Dieser auffallende, in seiner Bedeutung noch nicht aufgeklärte Vorgang wird auf ein besonderes Ferment, das Labferment[3]), Chymosin, zurückgeführt. Wir wollen hier gleich erwähnen, daß die Annahme eines besonderen Fermentes bestritten wird. So folgern *Pawlow* und *Parastschuk*[4]) aus ihren Versuchen, daß Pepsinwirkung und Labwirkung ein

---

[1]) *Emil Abderhalden:* Aufbau und Abbau der Eiweißkörper im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 17. 1905.

[2]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Über die Verdauung des Kaseïns durch Pepsinsalzsäure und Pankreasferment. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **40**. 215. 1903.

[3]) Vgl. *O. Hammarsten:* Sitzungsberichte der kgl. Gesellsch. d. Wissensch. zu Upsala. 1877.

[4]) *J. P. Pawlow* und *S. W. Parastschuk:* Über die einem und demselben Eiweißfermente zukommende proteolytische und milchkoagulierende Wirkung verschiedener Fermente. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 42. 415. 1904 und Die Identität des Pepsins und Chymosins. Verhandl. d. Sektion f. Anat., Physiol. u. mediz. Chemie der Vers. nordischer Naturforscher und Ärzte in Helsingfors. 7. 12. Juli 1902. S. 28.

und demselben Fermente angehören. Sie schließen dies daraus, daß die proteolytische und milchkoagulierende Wirkung des Magensaftes einander völlig parallel gehen. Beide Wirkungen werden durch dieselben Einflüsse gefördert und gehemmt, und zwar nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ. Wir wissen, daß weder das Pepsin noch das Labferment als solches von der Magenwand abgegeben werden. Beide finden sich zunächst in inaktiver Form als Zymogen. Erst durch Säurewirkung wird das Zymogen in das aktive Ferment übergeführt. Die Aktivierung dieser Fermente des Magensaftes ist eine weitere wichtige Funktion seines Säuregehaltes. Fehlt die freie Säure im Magensaft, dann treten die Fermente nur in ihren Vorstufen auf und können ihre Wirkung nicht entfalten. Nun werden das Pepsin und das Labferment durch genau dasselbe Agens aktiviert, und zwar genau in demselben Maße. Dieser weitgehende Parallelismus hat die genannten russischen Autoren bewogen, nicht von zwei Fermenten zu sprechen, sondern von zwei verschiedenen Wirkungen eines und desselben Fermentes. Wir können uns in dieser Fassung vorläufig der Ansicht *Pawlows* nicht anschließen. Je weiter das Studium der Fermentwirkungen vorgedrungen ist, um so klarer ist erkannt worden, daß die Fermente außerordentlich scharf auf bestimmte Verbindungen eingestellt sind und auf die feinsten Konfigurationsunterschiede reagieren, ja uns solche durch den Eintritt oder aber das Ausbleiben ihrer Wirkung ahnen lassen, wo wir sie auf Grund unserer chemischen Vorstellungen gar nicht vermuten. Schon aus diesem Grund erscheint es uns als wenig wahrscheinlich, daß ein Ferment eine so verschiedenartige Wirkung ausüben soll. Nun läßt sich ohne weiteres ein sehr wichtiger Einwand machen. Wir wissen nämlich nicht, wie man sich das Wesen der Labwirkung vorzustellen hat. Es ist ja möglich, daß durch die Labwirkung derselbe Prozeß ausgelöst wird, wie durch Pepsin, nämlich eine Hydrolyse. In der Tat wissen wir auch, daß das Wesentliche des Labprozesses nicht, wie man früher glaubte, die Gerinnung des Kaseïns ist, sondern in der Überführung des Kaseïns in einen anderen Eiweißkörper von ganz anderen Eigenschaften als die der Muttersubstanz zu suchen ist. Ist die Vorstellung, daß es sich auch hier um einen hydrolytischen Prozeß handelt, richtig, dann wäre die Analogie mit der Pepsinwirkung eine vollständige. Es wäre in diesem Falle einfach anzunehmen, daß die Art der Spaltprodukte das eigentümliche, bald zu besprechende Verhalten des Kaseïns bedingt. In diesem Falle wäre es einwandfreier, nicht von einer milchkoagulierenden oder Labwirkung zu sprechen, sondern einfach von der Wirkung des proteolytischen Fermentes, des Pepsins. Was uns bestimmt, die Einheitlichkeit des Pepsin- und Labfermentes als recht wahrscheinlich zu bezeichnen, ist nicht der Umstand, daß es bis jetzt nicht gelungen ist, das Labferment und das Pepsinferment jedes für sich in einwandfreier Weise zu isolieren, sondern vielmehr die interessante Beobachtung *Pawlows* und *Parastschuks*, daß auch das Sekret der Pankreasdrüse sich gegenüber dem Kaseïn genau so verhält wie der Magensaft, nur mit der Besonderheit, daß das proteo-

lytische Ferment des Pankreassaftes, das Trypsin, nur in alkalischer, neutraler oder schwach saurer Lösung wirkt. Diese Feststellung ist ausschlaggebend. Entweder müssen wir annehmen, daß verschiedene Fermente existieren, die milchkoagulierend wirken, d. h. eines, das bei ausgesprochen saurer Reaktion wirkt und eines, das bei neutraler oder alkalischer Reaktion seine Tätigkeit entfaltet. Auch wird offenbar das Labferment des Magens und das der Pankreasdrüse durch ein ganz anderes Agens aktiviert. Viel einfacher ist es, anzunehmen, daß in der Tat nur ein einziger Vorgang stattfindet, nämlich eine Hydrolyse. Die Koagulation stellt einen sekundären, in dem gesamten Abbau des Kaseïns eingeschobenen Prozeß vor. Er ist durch die Fällbarkeit des ersten Abbauproduktes des Kaseïns bedingt. Es ist möglich, daß diese Abbaustufe, die gewissermaßen vor die Bildung der Albumosen zu schieben wäre, ganz allgemein allen Proteïnen zukommt. Andrerseits ist die Möglichkeit gegeben, daß das Kaseïn eine Sonderstellung einnimmt, und vielleicht, seiner Funktion entsprechend, einen ganz besonders komplizierten Eiweißkörper darstellt. Wir möchten den Hauptwert auf die eben genannten Beobachtungen *Pawlows* legen und nicht auf das festgestellte, gleiche Verhalten der beiden Fermente und nochmals betonen, daß wir nicht von zwei verschiedenen Wirkungen eines Fermentes sprechen möchten, sondern von der Wirkung des einen Fermentes des Pepsins. Solange uns jedoch ein genauer Einblick in diese Verhältnisse fehlt, wollen wir für unsere Darstellung an der Trennung in Pepsin und Labferment festhalten.

Das Labferment ist sehr verbreitet im ganzen Tierreich und auch im Pflanzenreich kommen derartig wirkende Fermente unzweifelhaft vor. Bei den Wiederkäuern, speziell beim Kalbe ist es im vierten, im sog. Labmagen, aufgefunden worden. Als seine wesentlichste Wirkung ist ganz allgemein die Gerinnung der Milch aufgefaßt worden. Bald wurde dann entdeckt, daß diese Ausfällung des Kaseïns nicht der primäre Vorgang ist. Zunächst wird das Kaseïn unter dem Einfluß des Labfermentes umgewandelt. Es entsteht ein Eiweiß mit anderen Eigenschaften. Die Gerinnung beruht auf der Bildung von unlöslichen Kalksalzen des durch das Labferment veränderten Kaseïns. Daß diese Auffassung richtig ist, beweist, daß Kaseïn, welches in kalksalzfreier Lösung der Wirkung des Labfermentes ausgesetzt wird, nicht gerinnt, wohl aber trotzdem verändert wird. Wird nämlich das so behandelte Kaseïn nun aufgekocht und so das Labferment zerstört, so tritt beim Zusatz von Kalksalzen Gerinnung ein. Letzterer Vorgang ist somit nur von der Anwesenheit von Kalksalzen abhängig und steht nicht mit der Labwirkung als solcher in direktem Zusammenhang. Das nun gebildete Eiweiß, das Parakaseïn, unterscheidet sich also vom Kaseïn, soweit unsere Kenntnisse reichen, vor allem durch seine Fällbarkeit durch Kalksalze. Die Fällung enthält stets reichliche Mengen von Calciumphosphat. Es ist noch nicht klar, in welchem Zusammenhang dieses Salz mit der Gerinnung steht.

Nach der Ausfällung des Parakaseïns setzt nun nach der allgemeinen Anschauung die Pepsinwirkung ein und baut es ebenso ab, wie die übrigen

Proteïne. Es wird hierbei der phosphorhaltige Teil als sog. Pseudonukleïn, eine noch nicht genügend aufgeklärte Verbindung, abgeschieden. Sie hat in ihrer Zusammensetzung mit den Nukleïnen nichts gemein. Es ist noch völlig unklar, welchem Zwecke die Labwirkung dient. Es ist gewiß nicht ohne Bedeutung, daß überall da, wo proteolytische Fermente auftreten, auch die Labwirkung uns entgegentritt. Das Labferment findet sich auch im Darm und in den Organen. Es kann nicht geleugnet werden, daß die Auffassung, daß die Labwirkung als erster hydrolytischer Eingriff zu betrachten ist und die Ausfällung durch die Kalksalze nur ein intermediärer, auf den besonderen Eigenschaften der ersten Spaltprodukte des Kaseïns beruhender Prozeß ist, an den sich sofort die weitere Aufspaltung durch das Pepsin anschließt, etwas Verlockendes hat. Damit würde das Verhalten des Kaseïns bei der Verdauung ihrer Sonderstellung entkleidet und zugleich der Annahme, daß nach *Pawlow* und *Parastschuk* Labferment und Pepsinferment einheitlich sind, eine neue Stütze gegeben, allerdings dann in dem Sinne, daß eine und dieselbe Wirkung eines Fermentes vorliegt, und nicht zwei verschiedene Wirkungen anzunehmen sind. Vorläufig sind diese Prozesse noch in völliges Dunkel gehüllt.

Wir wollen nicht unerwähnt lassen, daß sowohl für das Pepsin als das Labferment die Vermutung ausgesprochen worden ist, daß sie nicht einheitlich seien. Es sollen verschiedenen Tierspezies verschiedene Fermente zukommen. So soll das Labferment des Menschen und des Schweines verschieden von dem des Kalbes sein. *Bang*[1]) hat aus dem Kälbermagen ein Labferment, Parachymosin genannt, isoliert, das sich in seinen Eigenschaften wesentlich vom gewöhnlichen Labferment unterscheidet. Auch die Pepsine sind anscheinend nicht bei allen Tierarten dieselben. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß derartige Unterschiede bestehen und eine gewisse Abhängigkeit auch von dem zugeführten Nahrungseiweiß zum Ausdruck kommt. Solange wir jedoch die Fermente als solche nicht genauer kennen und ihre Wirkung nicht an einheitlichen Materialien studieren können, hält es schwer, ein Urteil über die gemachten Angaben über verschiedenartige Pepsine zu fällen. Es ist zu hoffen, daß die Übertragung dieser Untersuchungen auf die komplizierteren Polypeptide von bekannter Struktur und Konfiguration hier Aufklärung bringen wird.

Wir müssen noch eines eigenartigen, gänzlich unaufgeklärten Vorganges gedenken. Wird nämlich Labferment zu einer klaren Lösung von Albumosen und Peptonen hinzugegeben, so entsteht ein flockiger Niederschlag. Er wird als Plasteïn bezeichnet und soll nur bei Anwesenheit von Albumosen auftreten. Seine Menge wird verschieden angegeben. Sie schwankt von 1—27%. Je näher die Abbauprodukte dem Eiweiß stehen, um so mehr sollen sie mit Labferment gefällt werden. Die Plasteïnbil-

[1]) *Ivar Bang:* Über Parachymosin, ein neues Labferment. *Pflügers* Archiv. **79**. 425. 1900.

dung ist noch völlig unaufgeklärt. Man hat sie als synthetische Wirkung aufgefaßt. Dieser Annahme fehlt jeder experimentelle Beweis.[1])

Vom Magen aus gelangt nun das zum Teil schon abgebaute Eiweiß in das Duodenum und unterliegt hier der Einwirkung des Pankreassaftes, und zwar speziell des in ihm enthaltenen Trypsins. Auch dieses wird dem Darm nicht als solches zugeführt. Es wird in Zymogenform abgeschieden und erst im Darme aktiviert. Im Darmsaft findet sich eine Substanz, Enterokinase genannt, welche das Trypsin-zygmogen in das aktive Ferment überführt. Wir werden auf diesen eigentümlichen Prozeß noch zurückkommen. Über die Größe des Abbaues des dem Duodenum zum Teil schon in Form von Albumosen, Peptonen und Peptiden zugeführten Eiweißes war man sehr lange im unklaren. Man vermutete bis zur Neuzeit, daß im wesentlichen nur Albumosen und Peptone entstehen, und diese direkt zur Resorption gelangen. Eine solche Auffassung ist ganz besonders plausibel, wenn man, wie es ganz allgemein der Fall ist, der Verdauung keine weitere Rolle zuschreibt als die, die Nahrungsstoffe der Resorption zugänglich zu machen. Diese Annahme wurde aufrecht erhalten, auch nachdem wiederholt im Verdauungskanal freie Aminosäuren, vor allem Leucin und Tyrosin aufgefunden worden waren. Diese Ansicht erhielt namentlich eine Stütze durch den folgenden Versuch *Hofmeisters.*[2]) Er brachte ein Stück Magen- oder Darmwand eines eben getöteten Tieres in eine feuchte Kammer und konnte nachweisen, daß ihr Gehalt an Pepton nach einigem Verweilen bei 40° gegenüber einem gleich großen Stück, dessen Peptonmenge sofort bestimmt worden war, abgenommen hatte. Nach 2—3 Stunden waren überhaupt alle Peptone verschwunden. Auch *Salvioli*[3]) konnte zeigen, daß in eine Darmschlinge eingebrachte Peptone rasch verschwanden. Es war somit nicht daran zu zweifeln, daß Peptone zur Resorption gelangen, ja es ist allgemein behauptet worden, daß auch Eiweiß direkt aufgenommen wird. Durch die Untersuchungen von *Kutscher* und *Seemann*[4]) und von *O. Cohnheim*[5]) wurde bewiesen, daß der Abbau der

[1]) Vgl. (*A. Danilewsky* und) *Okunew:* Über die Rolle des Labfermentes bei den Assimilationsprozessen des Organismus. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1895. — *M. Lawrow:* Über den Chemismus der peptischen und tryptischen Verdauung des Eiweißes. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1897. — *Sawjalow:* Zur Theorie der Eiweißverdauung. Diss. Jurjew 1899 und *Pflügers* Archiv. **85.** 171. 1901. — *H. Bayer:* Über die plasteïnogene Substanz. *Hofmeisters* Beiträge. **4.** 554. 1903. — *Maria Lawrow* und *S. Salaskin:* Über die Niederschlagsbildung in Albumoselösungen durch Labwirkung des Magenfermentes. Zeitschrift f. physiol. Chemie. **36.** 277. 1902. — *Kurajeff:* Über die koagulierende Wirkung des Papayotins auf Peptonlösung. *Hofmeisters* Beiträge. **1.** 121. 1901, und Zur Kenntnis der durch Papayotin und Lab erzeugten Albumosenniederschläge. Ebenda. **2.** 141. 1902.

[2]) *Franz Hofmeister:* Zur Lehre vom Pepton. Das Verhalten des Peptons in der Magenschleimhaut. *Pflügers* Archiv. **19.** 8. 1885.

[3]) *Gaetano Salvioli:* Eine neue Methode für die Untersuchung der Funktionen des Dünndarms. Archiv f. (Anat. u.) Physiologie. Suppl. 1880. S. 95.

[4]) *F. Kutscher* und *J. Seemann:* Zur Kenntnis der Verdauungsvorgänge im Dünndarm. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **34.** 528. 1901 u. 1902, und ebenda. **35.** 432. 1902.

[5]) *O. Cohnheim:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **33.** 451. 1901.

Proteïne im Darmkanal doch ein viel weitgehenderer ist als man sich dachte. Erstere vermochten aus dem Darminhalte von Hunden, die sie verschieden lange Zeit (z. B. 6 Stunden) nach der letzten, an Eiweiß sehr reichen Nahrung getötet hatten, kristallinische Abbauprodukte zu isolieren.

O. Cohnheims Befund, daß die Darmschleimhaut ein Ferment, das Erepsin, besitzt, das Albumosen und Peptone weiter spaltet, setzt die Eindeutigkeit der eben erwähnten Versuche von *F. Hofmeister* und *Salvioli* stark herab.

In neuerer Zeit ist denn auch von verschiedenen Gesichtspunkten aus ein weitgehender Abbau des Eiweißmoleküls sehr wahrscheinlich gemacht worden.[1]) Einmal konnte gezeigt werden, daß die Verdauung im Darmkanal eine sehr große Ähnlichkeit mit der künstlich mit Trypsin bewirkten besitzt. Auch im Darmkanal entstehen Aminosäuren: Tyrosin, Leucin, Alanin, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Lysin, Arginin, Histidin usw., und auch das bei der künstlichen Verdauung beobachtete, den Fermenten offenbar schwer oder gar nicht zugängliche Polypeptid kam zur Beobachtung. Offenbar entstehen bei der normalen Verdauung Polypeptide und einfachste Spaltprodukte in größerer Menge. Es ist vorläufig unentscheidbar, wie weit der Abbau im einzelnen erfolgt, ob Peptide mit geringer Aminosäurezahl entstehen, oder ob die Verdauung schon bei höheren Ketten stehen bleibt. Wie wir schon eingehend erörtert haben, darf man aus dem Auftreten von freien Aminosäuren allein keinen Schluß auf die Größe des Abbaues ziehen. Neben ihnen können noch kompliziertere Produkte vorhanden sein.

Wir sind noch von einem ganz anderen Gesichtspunkte zu einer gleichen Vorstellung des Abbaues der Proteïne im Darmkanal gelangt.[1]) Die Bedeutung der Verdauung ist gewiß nicht mit der Funktion, die Nahrungsstoffe resorptionsfähig zu machen, erschöpft. Sie geht weit über dieses Ziel hinaus. Die einzelnen Komponenten der Nahrung passen in ihrer Zusammensetzung nicht in den Haushalt des Einzelwesens hinein. Jede Tierspezies und vielleicht in engen Grenzen auch jedes Individuum hat sein ganz bestimmt zusammengesetztes Gewebe und Zellen von ganz bestimmtem Aufbau. Wäre die Nahrung immer dieselbe, dann ließe sich der Aufbau der Gewebe vielleicht mit der Zusammensetzung der einzelnen Bestandteile in Zusammenhang bringen. Sie wechselt aber und ist besonders für den Menschen und das omnivore Tier eine überaus mannigfaltige. Um dem einzelnen Tiere seine Eigenart zu bewahren, um den tierischen Organismus von der Außenwelt, von der Art der aufgenommenen Nahrung unabhängig zu machen, baut er die ihm zugeführten Nahrungsstoffe ab, um aus deren Bausteinen die ihm passenden Kom-

---

[1]) *Emil Abderhalden:* Abbau und Aufbau der Eiweißkörper im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 17. 1905. — Die Bedeutung der Verdauung der Eiweißkörper für deren Assimilation. Zentralblatt für Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten. 5. 647. 1904. — Neuere Forschungen auf dem Gebiete der Eiweißchemie. Medizinische Klinik. **1**. Nr. 1 u. 2. 1905 und Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Eiweißchemie und Physiologie. Ebenda. **1**. Nr. 46 u. 47. 1905.

plexe neu aufzubauen. Diese Betrachtungsweise der gesamten Verdauungsarbeit wird besonders klar, wenn wir die hauptsächlichste Nahrung des wachsenden Säuglings, die Milch, betrachten. Aus dieser muß er seine sämtlichen Gewebe aufbauen. Von Eiweißsubstanzen steht ihm außer dem Albumin und dem Globulin der Milch nur das Kaseïn zur Verfügung. Aus diesem müssen, namentlich bei den Säugetieren, in deren Milch das Albumin im Gegensatz zu der menschlichen Milch in den Hintergrund tritt, alle die verschiedenartigsten Proteïne mit all ihren verschiedenen Funktionen hervorgehen. Es sei nur an die Eiweißkörper des Blutes, an das Serumglobulin, an das Serumalbumin, Hämoglobin erinnert, ferner an die zahlreichen Eiweißkörper seiner Gewebe, an alle die mannigfaltigen Stützsubstanzen. Ein Blick auf die folgende Tabelle wird am besten einen Einblick in die Umwälzungen, die vor sich gehen müssen, damit aus dem einen Eiweiß alle anderen entstehen, geben.

	Kaseïn	Serum-albumin	Serum-globulin	Globin aus Hämoglobin
Glykokoll	—	—	3·5	—
Alanin	0·9	2·7	2·2	4·2
Aminovaleriansäure	1·0	vorhanden	—	vorhanden
Leucin	10·5	20·0	18·7	29·0
Prolin	3·1	1·0	2·8	2·3
Phenylalanin	3·2	3·1	3·8	4·2
Glutaminsäure	11·0	7·7	8·5	1·7
Asparaginsäure	1·2	3·1	2·5	4·4
Cystin	0·065	2·3	0·7	0·3
Serin	0·23	0·6	—	0·6
Tyrosin	4·5	2·1	2·5	1·5
Lysin	5·8	—	—	4·3
Arginin	4·8	—	—	5·4
Histidin	2·6	—	—	11·0

	Fibrin	Histon aus Thymusdrüse	Elastin	Keratin
Glykokoll	3·0	0·5	25·75	4·7
Alanin	3·6	3·5	6·6	1·5
Aminovaleriansäure	1·0	—	1·0	0·9
Leucin	15·0	11·8	21·4	7·1
Prolin	2·5	1·5	1·7	3·4
Phenylalanin	2·0	2·2	3·9	—
Glutaminsäure	8·0	0·5	0·8	3·7
Asparaginsäure	2·0	—	—	10·0
Cystin	—	—	—	0·6
Serin	vorhanden	—	—	—
Tyrosin	3·5	5·2	0·34	3·2
Lysin	—	6·9	—	—
Arginin	—	15·5	0·3	—
Histidin	—	1·5	—	—

Stammen nun auch nicht alle untersuchten Proteïne von demselben Tiere, und sind auch die angewandten Methoden nicht so beschaffen, daß die angeführten Werte als exakte gelten könnten, so muß doch klar werden, daß aus dem Kaseïn alle diese verschiedenartigsten Produkte nur durch weitgehenden Umbau entstehen können. Wir haben allerdings die übrigen Eiweißkörper der Milch, das Albumin und Globulin, bei unserer Betrachtung vernachlässigt. Es ist wohl möglich, daß manche Körpereiweißstoffe in ihrer Zusammensetzung mit diesen näher übereinstimmen als mit dem Kaseïn. Ein solcher Befund würde an unserer Betrachtung nichts ändern, denn es kann keinem Zweifel unterliegen, daß dem Kaseïn seiner ganzen Menge nach eine sehr wesentliche Rolle im Haushalte des Säuglings zukommt. Man könnte allerdings einwenden, daß das Kaseïn hauptsächlich als Brennmaterial und weniger zum Aufbau verwendet wird. Ist eine solche Annahme durch keine Beweise gestützt, so ist andrerseits zu antworten, daß auch das Milchglobulin und -albumin gewiß nach unseren Erfahrungen nach ihrer Zusammensetzung nur für den Aufbau eines ganz beschränkten Teiles der Körpereiweißstoffe passen könnten. Auch sie müssen weitgehende und eingreifende Veränderungen erleiden, um allen Bedürfnissen der Körperzellen gerecht zu werden.

Es hält nicht schwer, alle verschiedenartigen Körpereiweißstoffe von einem einzelnen abzuleiten, wenn wir den Umstand berücksichtigen, daß schon im Darmkanal ein ziemlich weitgehender Abbau einsetzt. Aus dem komplizierten Eiweiß werden dem Darm die Bausteine einzeln oder in kürzeren oder längeren Ketten verabreicht. Er kann sie wieder in wechselndem Verhältnisse zusammenfügen und so je nach seinem Bedürfnis bestimmte Proteïne formen. Dieselben Prozesse können sich in jeder Zelle vollziehen.

Wir könnten auch erwarten, daß uns die Untersuchung des Blutes Aufschluß über die Vorgänge der Verdauung der Eiweißkörper gibt. Es wäre ja wohl denkbar, daß die Abbauprodukte erst in den einzelnen Organen wieder zusammengekettet würden. Eine solche Vorstellung hat einesteils viel für sich, anderenteils müssen wir daran erinnern, daß der Organismus das Bestreben hat, seine Blutflüssigkeit möglichst konstant zusammengesetzt zu erhalten. Das Blut hat wichtige Funktionen zu erfüllen, deren Störung von weittragendsten Folgen begleitet ist. Es wäre in der Tat nicht gleichgültig, wenn die verschiedenartigen Abbauprodukte des Eiweiß direkt in das Blut übergingen. Der Zelle müßten die einzelnen Bausteine auch alle und in bestimmten Verhältnissen zugeführt werden, damit sie sich ihr Eiweiß aufbauen kann, eine Forderung, die wohl sehr oft bei der großen Zahl von Bausteinen schwer erfüllbar wäre.

In der Tat ist es auch nicht gelungen, normalerweise im Blute Albumosen oder andere Abbauprodukte sicher nachzuweisen.[1]) Offenbar führt

[1]) *Emil Abderhalden* und *Carl Oppenheimer:* Über das Vorkommen von Albumosen im Blute. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 42. 155. 1904.

Vgl. auch *P. Morawitz* und *R. Dietschy:* Über Albumosurie, nebst Bemerkungen über das Vorkommen von Albumosen im Blute. Archiv. f. experim. Path. u. Pharmak. 54. 88. 1905.

das Blut der Hauptsache nach in seinem Serum nur Eiweiß, und dieses nimmt gewissermaßen dieselbe Stellung im Eiweißstoffwechsel ein wie der Traubenzucker im Kohlehydrattransport. Wie der Gehalt an Zucker im Blute ein sehr konstanter ist, ist die Summe der gesamten Eiweißkörper im Blutserum ebenfalls nur geringen Schwankungen unter worfen. Die Serumeiweißkörper setzen sich hauptsächlich aus dem Globulin und Albumin zusammen. Ihr Mengenverhältnis schwankt. Beim Hunger verschwindet letzteres allmählich, während ersteres zunimmt. Es wäre nun denkbar gewesen, daß die Serumeiweißkörper in ihrer Zusammensetzung von derjenigen des Nahrungseiweiß abhängig wären. Dies mußte sich durch den direkten Versuch entscheiden lassen.[1]) Es wurden einem Pferde, das bis dahin hauptsächlich mit Heu und Hafer gefüttert worden war, sechs Liter Blut durch einen Aderlaß entnommen, und der Gehalt seiner Serumeiweißkörper an Tyrosin und Glutaminsäure festgestellt. Nun hungerte das Tier eine Woche, um eine Garantie für völlige Entleerung seines Darmes zu haben. In einer neuen Blutprobe (wiederum sechs Liter) wurden nochmals der Tyrosin- und Glutaminsäuregehalt der Serumeiweißkörper bestimmt. Jetzt erhielt das Tier einen Eiweißkörper, der folgenden Gehalt an den genannten beiden Aminosäuren besaß, nämlich 36·5% Glutaminsäure und 2·37% Tyrosin. Das Serumglobulin des Pferdes enthält unter gewöhnlichen Verhältnissen ungefähr ebensoviel Tyrosin, jedoch nur 8·5% Glutaminsäure. Das Serumalbumin besitzt 7·7% Glutaminsäure. Somit erhielt das Versuchstier ein Eiweiß, Gliadin, das einen fast fünffach höheren Glutaminsäuregehalt besaß. Auf der folgenden Tabelle überblickt man das Resultat dieser Versuche.

Versuch I.

	Normaltag	Nach 8tägig. Hungern	Nach Fütterung mit 1500 *g* Gliadin	Nach Fütterung mit 1500 *g* Gliadin
	Prozente			
Tyrosin . . .	2·43	2·60	2·24	2·52
Glutaminsäure .	8·85	8·20	7·88	8·25

Versuch II.

	Normaltag	Nach 7tägigem Hungern	Nach Fütterung m. 2500 *g* Gliadin
	Prozente		
Tyrosin	2·50	2·55	2·48
Glutaminsäure . . .	9·52	8·52	8·00

[1]) *Emil Abderhalden* und *Franz Samuely:* Beitrag zur Frage nach der Assimilation des Nahrungseiweiß im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 193. 1905.

Aus diesem Versuche geht ganz klar hervor, daß die Serumeiweißkörper in ihrer Zusammensetzung, soweit unsere Kenntnisse solche Schlüsse gestatten, von der Art des zugeführten Eiweiß ganz unberührt geblieben sind. Ihr Gehalt an Glutaminsäure ist wenigstens recht konstant geblieben, trotzdem das Pferd infolge eines großen Blutverlustes genötigt war, jedenfalls einen sehr großen Teil seiner Serumeiweißkörper neu zu bilden. Jedenfalls muß an irgend einer Stelle vor dem Eintritt in den allgemeinen Kreislauf eine vollständige Umwandlung des Nahrungseiweiß vor sich gegangen sein. In dem genannten Versuche war das Blut der Vena jugularis entnommen worden. Da nun die Eiweißkörper nicht durch den Lymphstrom dem allgemeinen Kreislauf zugeführt zu werden scheinen, sondern ausschließlich durch die Blutbahn, wäre es denkbar, daß die Umformung des Nahrungseiweiß, d. h. die Synthese der Spaltprodukte in der Leber vor sich geht. Für diese Annahme haben wir einstweilen keine exakten Beweise. Es ist nach dem jetzigen Stand unseres Wissens am wahrscheinlichsten, daß bereits in der Darmwand ein Aufbau der Eiweißspaltprodukte sich vollzieht, und zwar im wesentlichen offenbar stets in demselben Sinne. Aus den verschiedenartigsten Eiweißstoffen der Nahrung gehen zunächst die Serumeiweißkörper hervor. Aus ihnen bildet dann jede Zelle das Proteïn, das sie braucht. Die Zelle erhält somit stets ganz unabhängig von der Außenwelt dieselbe Nahrung. Die Funktionen des Darms und diejenigen der Verdauungsfermente sind durch diese Vorstellungen in ein ganz besonderes Licht gerückt. Sie garantieren zusammen erst den richtigen Ablauf des gesamten Stoffwechsels. Die Verdauungsfermente arbeiten dem Darm vor. Sie bilden ihm die Bausteine, aus denen er die gleichartigen Produkte für den Zellstoffwechsel herstellt. Jetzt wird auch vollkommen verständlich, weshalb jede Funktionsstörung des Darmkanals von so weitgehender Bedeutung für die gesamten Stoffwechselvorgänge sein muß. Es ist nicht die gestörte Resorption, welche ausschlaggebend ist. Es ist die gestörte Assimilation! Der Darm selbst ist eines der lebenswichtigsten Organe. In ihm vollziehen sich wichtige Synthesen und Umsetzungen.

Daß im Eiweißstoffwechsel unbedingt die Synthese gerade so wie bei den Fetten und Kohlehydraten unzweifelhaft eine Rolle spielt, das beweist klar und deutlich der Umstand, daß es gelingt, Tiere mit tief abgebautem Eiweiß völlig im Stickstoffgleichgewicht zu erhalten, wie der folgende Versuch zeigt.[1])

---

[1]) *Emil Abderhalden* und *Peter Rona:* Über die Verwertung der Abbauprodukte des Kaseïns im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 108. 1905. — Vgl. auch *Otto Loewi:* Über Eiweißsynthese im Tierkörper. Archiv f. experim. f. Path. u. Pharmak. 48. 303. 1902 und *Emil Abderhalden* und *Peter Rona:* Fütterungsversuche mit durch Pankreatin, durch Pepsinsalzsäure plus Pankreatin und durch Salzsäure hydrolisiertem Kaseïn. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 528. 1904.

Datum	Nahrungs-N	Harn		Kot getrocknet		Gesamt N-Ausfuhr	N-Bilanz	Gewicht	Bemerkungen
		Menge	N	Menge	N				
12. I. 05	—	—	—	—	—	—	—	—	Hunger
13.	—	—	—	—	—	—	—	—	"
14.	2 g	120	2·30	14·7	0·27	2·57	—0·57	2·740	Erhielt pro Tag:
15.	"	115	2·C0		0·27	2·27	—0·27	2·750	33·3 g Schabfleisch
16.	"	130	1·98		0·27	2·25	—0·25	2·785	25·0 " Fett
17.	"	118	1·46	7·3	0·38	1·84	+0·06	2·790	50·0 " Stärke
18.	"	105	1·85	10·0	0·14	1·99	+0·01	2·800	10·0 " Rohrzucker
19.	"	110	1·50		0·14	1·64	+0·36	2·820	5·0 " Traubenzucker
20.	2 g	100	1·72	16·6	0·23	1·95	+0·05	2·825	Erhielt pro Tag: 23·5 g verdautes Kaseïn 25·0 " Fett 50·0 " Stärke 10·0 " Rohrzucker 5·0 " Traubenzucker
21.	"	95	1·55		0·23	1·78	+0·22	2·830	
22.	"	110	1·38	20·1	0·47	1·85	+0·15	2·840	
23.	"	115	1·35	20·4	0·36	1·71	+0·29	2·870	
24.	"	110	1·39		0·36	1·75	+0·25	2·880	
25.	"	120	1·50	23·6	0·37	1·87	+0·13	2·900	
26.	"	105	1·31		0·37	1·68	+0·32	2·945	
27.	"	100	1·29	15·3	0·34	1·63	+0·37	2·960	
28.	"	120	1·34		0.34	1·68	+0·32	2·970	
29.	"	105	1·39	15·9	0·35	1·74	+0·26	2·985	
30.	"	100	1·64	12·6	0·19	1·83	+0·17	3·010	
31.	"	90	1·36	28·8	C·52	1·88	+0·12	3·030	
1. II. 05	"	100	1·35		0·52	1·87	+0·13	3·045	
2.	"	105	1·51	20·4	0·38	1·89	+0·11	3·030	
3.	"	95	1·53		0·38	1·91	+0·09	3·040	
4.	"	110	1·58	16·1	0·45	2·03	—0·03	3·010	
Summa	32 g	—	23·19	—	5·86	29·05	+3·01		
Mittel	2 g	—	1·45	—	0·36	1·81	+0·19	—	

Das durch Trypsinverdauung abgebaute Kaseïn bestand aus etwa 80—85% einfachen Spaltprodukten, wohl zum überwiegend größten Teil aus Aminosäuren und zum kleineren aus polypeptidartigen Produkten. Höchstens 15—20% des gesamten Gewichtes des verfütterten Produktes, wahrscheinlich noch weniger, kommen auf kompliziertere Polypeptide, die jedoch bereits keine Biuretreaktion mehr gaben. Ob der Organismus auch fähig ist, aus den Aminosäuren allein Eiweiß aufzubauen, ist noch unentschieden und vorläufig einer exakten Prüfung nicht zugänglich, weil uns alle Spaltprodukte des Eiweiß noch nicht bekannt sind, und anderteils bei der totalen Hydrolyse durch Säuren oder Alkalien offenbar manche Aminosäuren zerstört werden.

In engem Zusammenhange mit diesen Fragen steht die, ob der tierische Organismus mit Eiweißstoffen, denen gewisse Gruppen fehlen, auskommen kann. Unter normalen Verhältnissen nehmen wir stets ein Gemisch von Proteïnen zu uns. Nach der eben gegebenen Vorstellung des Eiweißabbaues und -Aufbaues dürfte es im allgemeinen gleichgültig sein, ob dem einen oder anderen Proteïn der eine oder andere Baustein fehlt. Die Haupt-

sache ist, daß sie in dem Verdauungsgemisch schließlich alle vorhanden sind. Wir können uns auch wohl vorstellen, daß dem tierischen Organismus die Fähigkeit zukommt, gewisse Aminosäuren aus anderen zu bilden, so z. B. Glykokoll. Daß es gelingt, mit einem Eiweißkörper auszukommen, dem das Glykokoll vollständig fehlt, beweist der oben angeführte Fütterungsversuch mit Spaltprodukten des Kaseïns.

Wenn viele Eiweißkörper, wie die Keratine, kaum als Nahrungsstoffe für uns in Betracht kommen, so liegt das daran, daß in ihnen die Aminosäuren offenbar in Kombinationen vorhanden sind, welche dem Trypsin schwer oder gar nicht zugänglich sind. Unter den oben angeführten Eiweißkörpern haben wir einen erwähnt, der durch das fast vollständige Fehlen der aromatischen Gruppe ausgezeichnet ist. Es ist dies der Leim. Ihm fehlen Tyrosin und Tryptophan ganz, vom Phenylalanin sind ganz geringe Mengen nachgewiesen. Nach der eben gegebenen Darstellung ist vorauszusehen, daß der Leim keinen vollwertigen Ersatz für Eiweiß im gewöhnlichen Sinne leisten kann. Der tierische Organismus kann Tyrosin und Tryptophan, soweit unsere allgemeinen Kenntnisse reichen, nicht bilden. Er müßte schon aus Verbindungen der Fettreihe solche der aromatischen erzeugen. Nun ist es in der Tat nicht möglich, den tierischen Organismus mit Leim allein im Stickstoffgleichgewicht zu halten. Es gelingt wohl, einen Teil des Nahrungseiweiß durch Leim zu ersetzen, gerade so, wie es möglich ist, solches durch vermehrte Zufuhr von Kohlehydraten und Fetten zu sparen. Wie ebenfalls nach den obigen Erörterungen vorauszusehen ist, wird der Leim ein besserer Eiweißsparer sein als die genannten stickstofffreien Nahrungsstoffe, denn mit dem Leim führen wir dem Organismus eine ganze Reihe von Eiweißbausteinen zu, die er gemeinsam mit den aus den übrigen Eiweißarten abgebauten zum Aufbau seiner Serumeiweißkörper verwenden kann. Wir müßten erwarten, daß er um so mehr Nahrungseiweiß ersetzen kann, je reicher an aromatischen Gruppen dieses selbst ist. Derartige Versuche sind noch nicht ausgeführt, dagegen ist versucht worden, den „Nährwert“ des Leims durch Beigabe der fehlenden Bausteine, des Tyrosins und Tryptophans zu erhöhen. Es ist nun in der Tat auch gelungen, einen viel bedeutenderen Teil des Nahrungseiweiß durch Leim zu ersetzen, wenn zu gleicher Zeit die beiden genannten Aminosäuren verabreicht wurden.[1]) In diesen Versuchen wurde zugleich Cystin zugeführt. Daß es bis jetzt nicht gelungen ist, den Leim durch Ersatz der fehlenden Gruppen völlig zu ersetzen, kann seinen Grund darin haben, daß uns noch nicht alle Bausteine des Eiweiß bekannt sind. Wahrscheinlicher ist ausschlaggebend, daß der Leim zahlreiche Kombinationen enthält, die den proteolytischen Fermenten gegenüber recht widerstandsfähig sind und

[1]) *M. Kauffmann:* Über den Ersatz von Eiweiß durch Leim im Stoffwechsel. *Pflügers* Archiv. **109**. 1. 1905. — Vgl. auch die älteren Versuche von *Eschle:* Über den Ersatz des Eiweißes durch Leim und Tyrosin. Vierteljahresschrift der naturforschenden Gesellschaft in Zürich. S. 36. 1876. — *K. H. Lehmann:* Sitzungsberichte der Münchener morphol.-physiol. Gesellsch. 10. März 1885.

vielleicht auch im Zellstoffwechsel einem raschen Ab- und Aufbau hinderlich sind.

Man hat auch versucht, den eiweißsparenden Wert einiger zum Eiweiß in Beziehung stehender Verbindungen, vor allem des in den keimenden Samen in oft so großer Menge auftretenden Asparagins festzustellen.[1]) Es hat sich das interessante Resultat ergeben, daß dieses Amid sich im Organismus des Fleischfressers und Pflanzenfressers verschieden verhält. Bei ersterem und den omnivoren Tieren vermag Asparagin für Eiweiß nicht einzutreten, wohl aber läßt sich bei den Herbivoren Eiweiß durch dieses Amid sparen. Es ist nicht leicht, dieses Resultat zu deuten. Wir können uns nicht recht vorstellen, in welcher Weise Asparagin Eiweiß ersetzen soll. Es ist ja wohl möglich, ja sogar recht wahrscheinlich, daß die tierische Zelle imstande ist, die eine oder andere Aminosäure auf Kosten einer anderen zu bilden, wir können uns jedoch nicht denken, daß aus Asparagin allein sich Eiweiß bilden könnte. Eine solche Annahme ist völlig ausgeschlossen. Es scheint vielmehr, daß es in anderer Weise wirksam ist. Man hat sich vorgestellt, daß das Asparagin im Darme die Eiweißkörper der Nahrung vor deren Spaltung durch Mikroorganismen schützt, ja man hat sogar vermutet, daß die Bakterien des Darmes aus Asparagin Eiweiß aufbauen und dieses dann vom Organismus aufgenommen wird. Es ist von Interesse, daß essigsaures Ammon[2]) und Bernsteinsäureamid dieselbe Wirkung haben sollen, wie das Asparagin. Wir können diese Frage nach den vorliegenden Versuchen nicht als einwandfrei gelöst betrachten, nur soviel ist sicher, daß das Asparagin nicht in dem Sinne wie etwa der Leim für Eiweiß eintritt. Seine Wirkung ist eine indirekte.

Wir wollen in diesem Zusammenhang der Tatsache gedenken, daß die niederen Lebewesen, wie die Pilze, eine einzelne Aminosäure zum Ausgangspunkte ihrer Eiweißsynthesen machen können. Es ist dies weiter nicht auffallend, denn so gut Nitrat-Stickstoff Verwendung findet, wird auch Aminosäure-Stickstoff verwendbar sein. Daß die Eiweißbildung in ge-

---

[1]) *O. Kellner:* Untersuchungen über den Einfluß des Asparagins und Ammoniak auf den Eiweißumsatz der Wiederkäuer. Zeitschr. f. Biol. **39**. 313. 1900. — *Politis:* Über die Bedeutung des Asparagins als Nahrungsstoff. Ebenda. **28**. 492. 1891. — *S. Gabriel:* Zur Frage nach der Bedeutung des Asparagins als Nahrungsstoff. Ebenda. **29**. 115. 1892. — *C. Voit:* Bemerkungen zu der Mitteilung von Dr. *S. Gabriel*. Ebenda. **29**. 125. 1892. — *Mauthner:* Einfluß des Asparagins auf den Umsatz des Eiweißes. Ebenda. **28**. 507. 1891. — *I. Munk:* Der Einfluß des Asparagins auf den Eiweißumsatz und die Bedeutung desselben als Nahrungsstoff. *Virchows* Archiv. **94**. 441. 1883. — *Weiske:* Über die Bedeutung des Asparagins für die tierische Ernährung. Zeitschr. f. Biol. **17**. 415. 1881. — Über die Bedeutung des Asparagins für die Ernährung der Herbivoren. Ebenda. **30**. 254. 1894. — *W. Völtz:* Über den Einfluß verschiedener Eiweißkörper und einiger Derivate derselben auf den Stickstoffumsatz mit besonderer Berücksichtigung des Asparagins. *Pflügers* Archiv. **107**. 360. 1905, und Über den Einfluß des Lecithins auf den Eiweißstoffumsatz ohne gleichzeitige Asparaginzufuhr und bei Gegenwart dieses Amids. *Pflügers* Archiv. **107**. 415. 1905.

[2]) *Weiske:* Versuche über das Verhalten verschiedener Amidkörper im tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biol. **20**. 279. 1884.

wissen Grenzen ganz unabhängig von der Art der Stickstoffquelle ist, ergeben Versuche mit Aspergillus niger.[1]) Dieser Pilz baute auf einem Kaliumnitrat enthaltenden Nährboden sein Eiweiß in gleicher Weise auf, wie wenn ihm Glykokoll oder Glutaminsäure als ausschließliche Stickstoffquelle geboten wurden. Auch scheint nach der vorliegenden Untersuchung die Zusammensetzung des Eiweiß an einzelnen Aminosäuren selbst in allen drei Versuchen dieselbe gewesen zu sein. Es konnten aus den Pilzen Glykokoll, Alanin, Leucin, Glutaminsäure und Asparaginsäure gewonnen werden. Diese Erscheinung dürfte darin seine Erklärung finden, daß dieser Pilz offenbar die ihm als Nahrung gebotenen Aminosäuren abbaut, vielleicht desamidiert, d. h. die Aminogruppe abspaltet und nun vom Ammoniak ausgehend den synthetischen Aufbau beginnt. Ganz in derselben Weise wird er sich aus dem Nitrat dieselben Grundsteine zu dem komplizierten Aufbau bilden. Daß die Aminosäuren gute Stickstoffquellen für die Pilze sind, haben schon *Czapek*[2]) und *O. Emmerling*[3]) nachgewiesen. Letzterer hat auch auf die interessante Tatsache aufmerksam gemacht, daß nur die α-Aminosäuren von den Pilzen verwendet werden, während sie auf anderen, die Aminogruppe in anderer Stellung besitzenden Verbindungen nicht gedeihen. Wir können hinzufügen, daß auch die aus den α-Aminosäuren aufgebauten Peptide vom Aspergillus niger verwendet werden, und er auch auf den Polypeptiden, die vom Trypsin nicht gespalten werden, wächst, so auf Glycyl-glycin, Dileucyl-glycyl-glycin. Es ist dies nicht weiter auffallend, denn wir wissen, daß auch der tierische Organismus in seinen Zellen Fermente besitzt, welche diese dem Trypsin unlösbaren Bindungen sprengen. Daß diese Annahme richtig ist, beweisen die schon angeführten Versuche über das Verhalten einiger Polypeptide im tierischen Organismus.[4])

Als Stoffwechselendprodukt wurde bei den Pilzen Ammoniumoxalat beobachtet[5]), jedoch nur beim Wachstum auf einigen Aminosäuren, so auf Glykokoll, Alanin, Serin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Prolin. Sie bildeten hingegen keine Oxalsäure aus Leucin, Phenylalanin, Lysin, Arginin, Histidin. Ammoniak selbst ist ein recht häufiges Endprodukt des Stoffwechsels bei Pilzen und Bakterien. Es sei z. B. auf die Spaltung des Harnstoffs durch zahlreiche Bakterien unter Bildung von Ammoniumkarbonat hingewiesen. Übrigens sind die verschiedenen Pilz- und Bakterienarten sehr

---

[1]) *Emil Abderhalden* und *Peter Rona:* Die Zusammensetzung des „Eiweiß" von Aspergillus niger bei verschiedener Stickstoffquelle. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 179. 1905.

[2]) *F. Czapek:* Untersuchungen über Stickstoffgewinnung und Eiweißbildung der Pflanzen. *Hofmeisters* Beiträge. **1**. 542. 1902.

[3]) *O. Emmerling:* Aminosäuren als Nährstoffe für niedere Pflanzen. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 2289. 1902.

[4]) Vgl. S. 203.

[5]) *O. Emmerling:* Oxalsäurebildung durch Schimmelpilze. Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde. II. **10**. 273. 1903.

verschieden starke Ammoniakbildner. So führt der Bacillus mycoides z. B. bis 46% des Eiweißstickstoffs in Ammoniak über.[1])

Man könnte erwarten, daß die karnivoren Pflanzen imstande sind, in ganz ähnlicher Weise wie der tierische Organismus Aminosäuren und höhere Eiweißspaltprodukte zum Unterschied von dem eben besprochenen Aspergillus niger direkt, d. h. ohne vorhergehenden Abbau, zur Eiweißsynthese zu verwenden. Leider ist der Stoffwechsel der fleischfressenden Pflanzen so gut wie gar nicht erforscht und auffallenderweise nicht einmal deren Eiweißverdauung aufgeklärt. Daß es offenbar Organismen der Pflanzenwelt gibt, welche ihr Eiweiß nur aus dessen Spaltprodukten bilden, beweisen die Untersuchungen *Beijerincks*[2]), aus denen hervorgeht, daß die Gonidienalge, Cystococcus humicola, dem Pilz der Flechte Physcia parietina, mit dem sie in Symbiose lebt, zu ihrer Entwicklung Albumosen resp. Peptone liefert. Es wäre von Interesse, die echten Parasiten und die Saprophyten nach dieser Richtung zu verfolgen.

Kehren wir nun wieder zurück zu dem Verhalten der Eiweißkörper im Darmkanal. Es gelangen nicht alle Spaltprodukte der Proteïne, wie wir geschildert haben, zur Resorption. Ein Teil wird in anderer Weise abgebaut und geht für die weitere Synthese von Eiweiß im Tierkörper verloren. Es finden sich im Darmkanal stets Bakterien, welche auf Kosten unserer Nahrungsstoffe und vor allem der Eiweißkörper und ihrer Abbauprodukte leben. Sie finden sich sowohl im Dünndarm als auch im Dickdarm, und es sind aus dem Darminhalt sowohl aërobe als auch anaërobe Bakterien isoliert worden.[3]) Die Darmflora, d. h. der Gehalt des Darmes an einzelnen Bakterien ist sehr von der Art der Nahrung abhängig und wechselt mit ihr. Den Hauptanteil an der Eiweißfäulnis nehmen die anaëroben Bakterien und vor allem der Bacillus putrificus. Seine Tätigkeit wird jedoch durch die Anwesenheit von aëroben Bakterien unterstützt, so namentlich vom Bacterium coli und lactis aërogenes. Bei reichlichem Vorhandensein von Sauerstoff treten sie in den Vordergrund, die Tätigkeit der anaëroben wird stark gehemmt und infolgedessen ist auch die Eiweißfäulnis eine geringe. Wenn hingegen wenig Sauerstoff zugegen ist, so nehmen die anaëroben Bakterien ihre Tätigkeit auf. Das Zusammenwirken der anaëroben und aëroben Bakterienspezies beruht darauf, daß letztere den die Lebensprozesse der ersteren hemmenden Sauerstoff verzehren und andrerseits die anaëroben Bakterien durch ihre Tätigkeit Produkte erzeugen, welche den aëroben als Nahrungsquelle dienen. Tatsächlich treten bei ausschließlicher Einwirkung von anaëroben Bakterien auf

[1]) *E. Marchal:* Zentralbl. f. Bakteriol. II. 1. 1753. 1895.

[2]) *Beijerinck:* Botan. Ztg. **1890**. Nr. 45 ff. Zentralbl. f. Bakteriol. **13**. 368. 1893.

[3]) Vgl. u. a. *Escherich:* Die Darmbakterien des Säuglings. Stuttgart 1886. — *A. Macfayden, M. Nencki* und *N. Sieber:* Untersuchungen über die chemischen Vorgänge im menschlichen Dünndarm. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. 28. 311. 1891. — Vgl. auch *D. Gerhardt:* Über Darmfäulnis. Ergebnisse der Physiologie. (Asher & Spiro.) **3**. I. 107. 1904.

Eiweiß nicht dieselben Produkte auf, als wenn eine Mischinfektion mit aëroben Bakterien zur Einwirkung kommt. Die Bakterien selbst werden dem Darm mit der Nahrung zugeführt. Der Darm des Neugeborenen ist steril.[1]) In dessen Mekonium, des ersten Ausscheidungsproduktes des Darmes, konnten keine Bakterien aufgefunden werden. Hat sich einmal eine bestimmte Bakterienflora im Darmkanal angesiedelt, dann ist ihre Menge von ihrer Zufuhr durch die Nahrung wenig abhängig. Ausschlaggebend ist dann hauptsächlich die den Bakterien gebotene Nahrung, ihr Nährboden. Auch im Darm entwickelt sich ein heftiger Kampf ums Dasein. Die Bakterien, deren Ernährungsbedingungen am günstigsten sind, siegen über die weniger gut gestellten. Andrerseits hat sich mehr und mehr auch eine Symbiose, eine Ausnutzung der durch die eine Bakterienart geschaffenen Lebensbedingungen durch andere Arten entwickelt, so daß die Darmflora stets eine ganze Anzahl verschiedenartiger Bakterien umfaßt. Ihre Entwicklung wird durch mancherlei Vorrichtungen in gewissen Schranken gehalten, so daß im allgemeinen die Fäulnisprozesse keine sehr große Rolle im Darme spielen und ihnen immer nur ein beschränkter Teil unserer Nahrungsstoffe zum Opfer fällt.

Eine sehr große Rolle in der Einschränkung der Bakterientätigkeit ist der Salzsäure des Magens zugesprochen worden, und lange Zeit galt diese Funktion als ihre vornehmste Aufgabe. Der Gehalt des Magensaftes an Salzsäure ist, wie schon erwähnt, bei verschiedenen Tierspezies ein verschiedener. Er genügt jedoch, wie *N. Sieber*[2]) nachgewiesen hat, um die Entwicklung der Fäulnisbakterien zu verhindern. Schon *Spallanzani*[3]) war diese Eigenschaft des Magensaftes bekannt. Er stellte schon fest, daß eine Schlange, welche eine Eidechse verschluckt hatte, nach sechszehn Tagen noch keine Fäulniserscheinungen des in Verdauung begriffenen Tieres zeigte. Auch fand er, daß, wenn er Tieren faules Fleisch in den Magen einführte, die Fäulniserscheinungen zurücktraten und auch der Fäulnisgeruch verloren ging. Es ist zweifellos richtig, daß die freie Salzsäure des Magens nach dieser Richtung wirksam ist. Es ist jedoch fraglich, ob, wie einige Forscher angenommen haben, die Fäulnisvorgänge im Darme von der Salzsäureproduktion des Magens abhängig sind. Jedenfalls erfahren sie auch nach vollständiger Entfernung des Magens keine Steigerung. Die Salzsäure fehlt beim Menschen in pathologischen Zuständen sehr oft und sehr häufig ist auch ihre Sekretion eine übermäßige. Ein sicherer Einfluß auf die Fäulnisvorgänge im Darme ist bei diesen Zuständen nicht erwiesen. Wir möchten hingegen auf

---

[1]) *Bienstock:* Über die Bakterien der Fäzes. Zeitschr. f. klin. Medizin. **7**. 1884. Untersuchungen über die Ätiologie der Eiweißfäulnis. Archiv für Hygiene. **36**. 335. 1899 u. II. Milchfäulnis, Verhinderung der Fäulnis durch Milch, Darmfäulnis. Ebenda. **39**. 301. 1901.

[2]) *Nadina Sieber:* Über die antiseptische Wirkung der Säuren. Journal für prakt. Chemie. **19**. 433. 1879.

[3]) *Spallanzani:* Expériences sur la digestion. Trad. par Senebier. Nouvelle édition. Genève 1784. Deutsch: Versuche über das Verdauungsgeschäft. Leipzig 1875.

eine indirekte Bedeutung der Salzsäure des Magens auf die genannten Vorgänge ausdrücklich hinweisen. Wie wir schon erwähnt haben, kommt der Salzsäure unzweifelhaft eine große Bedeutung bei der Vorbereitung zur fermentativen Aufspaltung der Eiweißkörper zu. Diese Zerlegung der Proteïne in zahlreiche größere und kleinere Spaltstücke im Magen hat nach unserer Anschauung vor allem den Zweck, dem Trypsin eine möglichst große Angriffsfläche zu bieten, um eine rasche weitere Aufspaltung und Resorption zu ermöglichen. Je rascher diese Prozesse verlaufen, um so weniger ist den Bakterien des Darmes Gelegenheit geboten, sich der Spaltprodukte zu bemächtigen. Daß diese Auffassung ihre Berechtigung hat, beweist die Beobachtung von *Ortweiler*.[1]) Er fand, daß zwei an Magenkarzinom — eine Geschwulstbildung, die fast stets mit dem Fehlen von freier Salzsäure einhergeht — erkrankte Patienten nach Verabreichung von Salzsäure eine geringere Ausscheidung von Indikan — einem, wie wir bald sehen werden, Eiweißfäulnisprodukt — eintrat. Daß dieses Zurückgehen jedoch nicht als eine direkte Einwirkung der Salzsäure auf die Fäulnisbakterien aufzufassen ist, geht daraus hervor, daß Eingabe von Pepsin selbst denselben Effekt hatte. Also war die vorbereitende Spaltung der Eiweißkörper die Ursache der verringerten Fäulnis. Im Magen selbst dürften die Fäulnisbakterien unter normalen Verhältnissen kaum zur Entfaltung ihrer Wirkung kommen. Mit den Nahrungsstoffen führen wir stets auch Luft in den Magen ein. Es ist dies auch der Grund, weshalb im Magen speziell die aëroben Bakterien zur Entwicklung gelangen. Sie selbst können keine Fäulnisprozesse hervorrufen. Sie halten sich hauptsächlich an die Kohlehydrate, deren Gärung eine besonders lebhafte ist, wenn die freie Salzsäure fehlt, wie das Auftreten von Buttersäure und Milchsäure zeigt. Die antiseptische Wirkung der Salzsäure ist somit mehr nach dieser Richtung zu suchen.

Auch der Galle und speziell den in ihr enthaltenen Säuren ist ein Einfluß auf die Fäulnisvorgänge im Darm zugeschrieben worden. Es existieren jedoch viele Beobachtungen, welche diese Ansicht nicht stützen. So sah *Friedrich Müller*[2]) bei Ikterus, d. h. bei durch Verlegung der Gallenwege verhindertem Zufluß von Galle in den Darm, keine Steigerung der Indikanausscheidung eintreten und ebensowenig wurden bei Hunden nach Anlegung einer Gallenfistel auf gesteigerte Fäulnisvorgänge deutende Erscheinungen beobachtet.

Die Fäulnisvorgänge im Darm erfahren dann eine Steigerung, wenn aus irgend einer Ursache eine Stagnation des Darminhaltes eintritt. *Jaffé*, welcher in erster Linie auf diesen Umstand hinwies, stellte auch den Satz auf, daß nur die Stauung im Dünndarm eine starke Indikanvermehrung im Harn hervorruft, nicht aber eine solche im Dickdarm. Tritt dennoch, obgleich das Hindernis im Dickdarm seinen Sitz hat, eine vermehrte In-

[1]) *Ortweiler:* Über die physiologische und pathologische Bedeutung des Harnindikans. Mitteilungen aus der med. Klinik zu Würzburg. 2. 1886.

[2]) *Friedrich Müller:* Untersuchungen über Ikterus. Zeitschr. f. klin. Medizin. 12.

dikanausscheidung auf, so ist man berechtigt, den Schluß zu ziehen, daß die Stauung auf den Dünndarminhalt zurückwirkt. Daß die den Dickdarminhalt allein betreffende Stauung wenig Einfluß auf die Indikanausscheidung hat, ist wohl auf den Umstand zurückzuführen, daß das Eiweiß zum größten Teil im Dünndarm zur Resorption gelangt und nur ganz geringe, je nach der Natur der Nahrung wechselnde Mengen bis zum Dickdarm gelangen. *Ellinger* und *Prutz* [1]) haben den Einfluß der Stauung in verschiedenen Abschnitten des Darmkanals durch eine sehr sinnreiche Methode festgestellt. Sie schnitten Hunden Stücke aus dem Darm aus und schalteten diese in umgekehrter Richtung wieder ein, so daß also das „orale" Ende des ausgeschnittenen Darmstückes mit dem distalen Teil des gesamten Darmes in Verbindung trat und umgekehrt das distale Ende mit dem mit dem Magen in Verbindung gebliebenen Darmteil. Dieses Darmstück behält nun die ursprüngliche Richtung der Peristaltik bei und verhindert die Weiterbeförderung des Chymus respektive des Kotes, indem es der Tätigkeit des übrigen Darmes fortwährend entgegenarbeitet. Wir werden später ausführlich auf die bei den Fäulnisprozessen aus den Abbauprodukten des Eiweiß hervorgehenden Verbindungen eingehen.

[1]) *Alexander Ellinger* und *Wolfgang Prutz*: Der Einfluß von mechanischen Hindernissen im Dünndarm und Dickdarm auf die Indikanausscheidung beim Hunde. Zeitschrift f. physiol. Chemie. 38. 399. 1903.

Vorlesung XI.

Eiweißstoffe.

V.

Abbau der Eiweißkörper in den Geweben. Die Endprodukte des Eiweißstoffwechsels.

Nach unseren jetzigen Vorstellungen über die Verdauung der Eiweißkörper und deren Assimilation müssen wir annehmen, daß zunächst die verschiedenartigen Proteïne unserer Nahrung in die Eiweißkörper des Serums übergeführt werden. In dieser Form wird der einzelnen Zelle das zu ihrer Erhaltung absolut notwendige stickstoffhaltige Material geboten und nach unseren Erfahrungen über den Hungerstoffwechsel[1]) müssen wir auch annehmen, daß die Zellen selbst ihr Eiweiß nur in dieser Form an das Blut zum Weitertransport abgeben. Wie die Zelle nun ihr Eiweiß aus den Serumeiweißkörpern formt, ist noch ebenso unaufgeklärt wie der Umstand, daß der tierische Organismus zur Erhaltung seines Körperbestandes unter allen Umständen eine bestimmte, relativ sehr große Eiweißmenge braucht. Auffallend ist nach dieser Richtung vor allem, daß der rasch wachsende Säugling ebensoviel Eiweiß zu sich nimmt, wie der erwachsene Organismus. *E. Feer*[2]) gibt als Tagesquantum Milch, das von einem 8·23 *kg* schweren Knaben in der 29.—30. Woche aufgenommen wurde, auf 951 *g* an. Diese Menge enthielt 15·2 *g* Eiweiß, 32·3 *g* Fett, 58·0 *g* Zucker und 1·9 *g* Asche. Bezieht man diese Werte auf ein Kilogramm Körpergewicht, so ergeben sich, auf das Körpergewicht des Erwachsenen (70 *kg*) berechnet, folgende Werte:

Eiweiß	129 *g*
Fett	275 „
Zucker	494 „
Asche	16 „

[1]) Vgl. die Vorlesung über den Stoffwechsel.
[2]) *E. Feer:* Jahrbuch f. Kinderheilkunde. N. F. **42**. 195. 196.

Als mittleres Kostmaß für den Erwachsenen wird angegeben:

Eiweiß	118 g
Fett	56 „
Zucker	500 „

Gewiß hat auch der erwachsene Organismus Ausgaben. Es sei nur an seine Sekrete, an den beständigen Wechsel seiner epidermoidalen Gebilde, der Zellen der Schleimhäute erinnert und an alle die Beobachtungen in den Organen selbst, die auf einen beständigen Ab- und Aufbau in den Geweben hinweisen. Es ist ja wohl möglich, daß diese letzteren Prozesse viel umfangreicher sind, als wir es uns vorstellen, daß beständig neue Gruppen in den Zellinhalt eintreten und andere ausscheiden. Hierfür würde sprechen, daß der tierische Organismus die Nahrungsstoffe in so weitgehender Weise umformt und sie seinem ganzen Inhalte anpaßt. Andrerseits können wir uns eine Abnützung des Protoplasmas und seiner Bestandteile nicht recht vorstellen und einstweilen nicht begreifen, weshalb die Zelle ihre Bausteine niederreißen soll, um den Bestandteilen der Nahrung Platz zu machen. Da die Zellen offenbar je nach dem Gewebe, dem sie angehören und je nach der Funktion, der sie dienen, ihren ganz spezifischen Aufbau und vor allem auch ihre ganz eigenartigen Proteïnstoffe haben, so müßten wir uns vorstellen, daß in jedem Momente die Zellen aus dem gleichartigen Gemisch der Bluteiweißkörper ihre eigenartigen Bausteine auf zum Teil gewiß komplizierten Wegen umformen. Es ist möglich, daß die ganze Erscheinung eine ererbte ist. Die einzelligen Organismen sind in beständiger Vermehrung begriffen. Sie bauen fortwährend auf und erzeugen in rascher Reihenfolge immerfort neue Individuen. Dieselbe Erscheinung treffen wir auch noch in vielen Klassen der höher organisierten Wirbellosen. Aus einem Einzelindividuum gehen in kürzester Zeit tausende und abertausende, selbst wieder rapid wachsende Individuen hervor. Das gesamte Zellmaterial ist in beständigem Wachstum und in beständiger Umformung begriffen. Auch bei den Wirbeltieren stoßen wir auf ähnliche Erscheinungen. Nur sind sie hier beim ausgewachsenen Individuum hauptsächlich auf die Geschlechtsorgane lokalisiert. Auch hier sehen wir eine beständige Vermehrung von Zellen und eine fortwährende Abgabe von Zellmaterial, einerseits von Eiern, andrerseits von Samenzellen. Wie sehr auch die übrigen Körperzellen die Funktion bewahrt haben, mit einem Schlage tausende und abertausende neuer Zellen auszurüsten, zeigt die massenhafte Produktion von Leukozyten beim Eintreten einer Infektion. In kürzester Zeit ist der Infektionsherd von tausenden von weißen Blutkörperchen umgeben. Sie bilden einen dichten Wall und schützen den übrigen Organismus. Auch sonst spielen die Leukozyten im Organismus eine bedeutsame, allerdings wenig aufgeklärte Rolle. Sie treten z. B. bei der Verdauung im Darm in großen Mengen auf. Jede dieser neugebildeten Zellen muß ein vollständig aufgebautes Protoplasma haben. Sie alle müssen sämtliche Bausteine umfassen und vor allem auch Proteïne enthalten, die ihnen vermöge ihres

komplizierten Aufbaus erst ihr richtiges Gepräge geben. Die enorme Leichtigkeit, mit der der tierische Organismus aus seinen Geweben heraus neue Zellen abgibt, wirft vielleicht einiges Licht auf den Umstand, daß die tierische Zelle fortwährend in ihrem Haushalte Proteïne verbraucht. Jede einzelne Körperzelle ist stets zur Bildung neuer Zellen bereit, sei es, daß sie sich selbst neu aufbaut, sei es, daß sie Zellen abgibt. Die übrigen Bausteine holt sie sich aus den Vorratskammern der Gewebe. Hier liegen Fett und Kohlehydrate aufgespeichert. Für die Eiweißstoffe hat der tierische Organismus keine Speicherkammern. Es gelingt nur unter ganz bestimmten Bedingungen, einen Eiweißansatz zu bewirken. Aber selbst dieser wird wieder abgegeben, wenn die Ernährung in die gewöhnlichen Verhältnisse zurückkehrt. Jede Zelle ist offenbar auf einen bestimmten Gehalt an Eiweiß eingestellt, den sie zähe festhält. Erhält der tierische Organismus Fett und Kohlehydrate in größerer Menge, als er braucht, so speichert er sie auf. Eine Erhöhung des Stoffwechsels tritt nicht ein. Wird dagegen die Eiweißzufuhr erhöht, dann werden die Stoffumsetzungen sofort vermehrt. Das Eiweiß beherrscht den gesamten tierischen Stoffwechsel. Wir wollen noch hinzufügen, daß es vom chemischen Gesichtspunkte aus wohl denkbar ist, daß die Zelle aus Eiweiß je nach ihrem Bedarf unter Umständen auch die übrigen organischen Bausteine formen kann. Es ist möglich, daß sie Fette und Kohlehydrate aus Eiweiß bildet. Es stellt schon aus diesem Grund das Eiweiß für sie ein besonders wertvolles Material dar. Ob derartige Umsetzungen auch unter günstigen Verhältnissen, d. h. bei genügender Zufuhr von Fetten und Kohlehydraten in der Nahrung, stattfinden, ist fraglich und wohl auch kaum anzunehmen.

Wir wollen noch erwähnen, daß man daran denken könnte, daß das Nahrungseiweiß, das ja gewiß recht mannigfaltigen Zwecken dient, zum Teil gar nicht an dem eigentlichen Zellstoffwechsel teilnimmt. Wir kommen zu dieser Vorstellung, weil es sich gezeigt hat, daß der tierische Organismus ganz offenbar aus den so verschiedenartig zusammengesetzten Proteïnen der Nahrung sein Körpereiweiß formt. Hierbei können leicht „Abfallstoffe" entstehen. Erinnern wir uns wieder des Versuches der Fütterung eines Pferdes mit dem an Glutaminsäure so reichen Gliadin. Da das Versuchstier nur etwa $^1/_5$ dieser ihm gebotenen Aminosäure zur Synthese seiner Serumeiweißkörper verwenden konnte, so muß der Rest in anderer Weise verwendet worden sein. Es ist möglich, daß die tierischen Zellen die Fähigkeit haben, aus einer bestimmten Aminosäure andere zu bilden, es ist jedoch auch denkbar, daß bei der Transformation des Nahrungseiweiß zu Körpereiweiß bereits manche Bausteine ausgeschaltet und direkt verbrannt werden. Wir verkennen nicht, daß wir hier ein Gebiet betreten, dessen Bearbeitung in exakter Weise noch kaum in Angriff genommen worden ist. Wir müßten erwarten, daß nach der gemachten Annahme der tierische Organismus von dem Eiweißstoff am wenigsten benötigen würde, der nach seiner Zusammensetzung seinen eigenen Proteïnen am besten angepaßt wäre. In diesem Falle wären alle Bausteine verwertbar. Auf alle

Fälle sind wir nicht berechtigt, aus dem Umstande, daß der Stickstoff des eingeführten Nahrungseiweiß in kurzer Zeit — bei den Säugetieren — als Harnstoff wieder erscheint, den Schluß zu ziehen, daß das verabreichte Proteïn im Zellstoffwechsel eine Rolle gespielt hat. Wir sehen, daß eingeführte Aminosäuren und Peptide in letzter Linie in derselben Weise, wie das Eiweiß selbst, abgebaut werden, obwohl sie doch kaum jemals in innigere Beziehungen zu den Zellen getreten sind. Es ist auch nicht gelungen, durch ein Gemisch verschiedener Aminosäuren Eiweiß zu sparen.[1]) Der tierische Organismus konnte dieses offenbar nicht zu eigenem Eiweiß aufbauen, weil ihm mehrere wichtige Bausteine fehlten. Warum sollten nicht auch unter gewöhnlichen Verhältnissen stets zur weiteren Synthese unbrauchbare Gruppen entstehen, welche sofort desamidiert und verbrannt werden?

Der große Eiweißbedarf des tierischen Organismus würde zum Teil aus dem Bestreben heraus, möglichst viel von den einzelnen Bausteinen zu erlangen, seine Erklärung finden. Auch hier gilt ja das Gesetz des Minimums, d. h. der Umfang der Synthese aus den Spaltstücken wird sich nach dem in der geringsten Menge vorhandenen Bausteine richten. Gerade die gewaltige Aufgabe, die der tierische Organismus vollzieht, um aus dem ihm fremden Nahrungseiweiß das seinem Körper zukommende, ganz spezifisch aufgebaute Eiweiß zu bilden, mag zum Teil die Ursache des hohen Eiweißbedürfnisses sein. Auch beim Aufbau von Zellmaterial aus den Serumeiweißkörpern werden nicht alle Bausteine im gleichen Verhältnis Verwendung finden. Ganze große Gruppen können unter Umständen unbenutzt bleiben. Nach diesen Vorstellungen würde ein an und für sich gar nicht sehr umfangreicher Zellab- und -Aufbau unter Umständen recht viel Proteïne verlangen. Aber auch mit dieser Annahme kommen wir keinesfalls zu einer Erklärung der Tatsache, daß stets ein ganz bestimmtes Quantum Eiweiß zur Erhaltung des Stoffwechselgleichgewichtes notwendig ist. Wir müßten erwarten, daß bald mehr bald weniger Eiweiß verbraucht wird. Nun stellt sich allerdings der erwachsene Organismus in seinem gesamten Stoffwechsel in ganz bestimmter Weise ein und hält ihn mit geringen Schwankungen auf derselben Höhe. Einen Einblick in alle diese Verhältnisse müßte die genaue Verfolgung des Stickstoffwechsels des Lachses während seines Aufenthaltes im Süßwasser geben. Bei ihm vollziehen sich gewaltige Umwandlungen. Aus den Muskeleiweißkörpern geht schließlich das ganz anders zusammengesetzte Protamin hervor. Werden alle Bausteine der ersteren verwendet oder nicht? Wenn ersteres der Fall ist, dann muß dem tierischen Organismus die Fähigkeit zukommen, den einen Baustein in andere zu verwandeln. Selbstverständlich vermögen diese Gedanken den Schleier, der den ganzen Eiweißstoffwechsel nach dieser Richtung noch dicht umhüllt, nicht zu lüften.

Wollen wir das ganze, für die Biologie so unendlich wichtige Problem in Angriff nehmen, dann dürfen wir keine einzige Phase in den ganzen

[1]) *Emil Abderhalden* und *Peter Rona:* Weitere Beiträge zur Kenntnis der Eiweißassimilation im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **47.** 1906.

Stoffumsetzungen außeracht lassen und von diesem Gesichtspunkte aus ist es wohl der Mühe wert, die Nutzbarmachung der Nahrungsproteïne und ihre Verwertbarkeit im tierischen Organismus weiter zu verfolgen.

Begegnen wir schon bei den Fragen nach der Assimilation des Nahrungseiweiß großen Schwierigkeiten, so werden diese vollends vorläufig unüberwindbar, wenn wir den Proteïnen bis zu ihrer Aufnahme in die Körperzellen folgen. Mit der Zelle fangen die Rätsel an. Sie sind noch völlig ungelöst. Wir dürfen uns über diese Tatsache durch die Entdeckung immer neuer Fermentwirkungen und neuer Zellfermente nicht wegtäuschen lassen. Sie deuten uns nur den Weg an, auf dem die Zelle abbaut und lassen uns vermuten, wie die Zellen sich ihre Energie aus den Nahrungsstoffen beschaffen. Über ihren eigentlichen Stoffwechsel sagen sie nur wenig aus.

Wir müssen aus diesem Grunde die Verfolgung des weiteren Verhaltens des resorbierten Eiweiß im tierischen Organismus aufgeben und uns mit der Frage der **Stoffwechselendprodukte** beschäftigen. Vielleicht lassen sich aus ihnen Rückschlüsse auf den Zellstoffwechsel ziehen. Die Eiweißstoffe enthalten bestimmte für sie charakteristische Elemente, nämlich Stickstoff und Schwefel, die uns eine Erkennung ihrer Abbauprodukte leicht machen. Wir wissen zwar, daß noch andere stickstoffhaltige Produkte als Proteïne am Stoffwechsel beteiligt sind, es sei nur an das Lecithin, an die Nukleïne usw. erinnert. Ihre Menge tritt jedoch einesteils hinter der der Proteïne weit zurück, und anderenteils sind wir wohl imstande, aus der chemischen Zusammensetzung der Endprodukte des Stoffwechsels auf deren Herkunft sichere Schlüsse zu ziehen. Der Abbau der Proteïne im tierischen Organismus ist je nach der Tierklasse ein verschiedener, wenigstens gilt dies für die letzten Endprodukte. Bei den Säugetieren finden wir den weitaus größten Teil des dem Organismus zugeführten Stickstoffs als **Harnstoff**, $CO\begin{matrix}\diagup NH_2\\ \diagdown NH_2\end{matrix}$ im Urin wieder. Besonders groß ist dieser Anteil bei den Karnivoren, kleiner bei den Herbivoren. Bei den Vögeln und Reptilien findet sich Harnstoff nur in geringen Mengen im Harn, während er bei den Amphibien und vielen Fischarten eine bedeutende Rolle spielt. Harnstoff ist auch in den Geweben und im Blut der Säugetiere aufgefunden worden. Es ist sehr auffallend, daß das Blut und die Gewebe vieler Fische, speziell der Selachier, sehr große Mengen von Harnstoff enthalten.[1]) Seine Rolle im Haushalte dieser Tiere ist noch nicht aufgeklärt.

Daß der Harnstoff ein Endprodukt des Eiweißstoffwechsels darstellt, geht schon daraus hervor, daß seine Menge von der Eiweißzersetzung in

[1]) *W. v. Schröder:* Über die Harnstoffbildung der Haifische. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **14**. 576. 1890. Vgl. auch *Olof Hammarsten:* Über eine neue Gruppe gepaarter Gallensäuren. Zeitschr. f. physiol.Chemie. **24**. 322. 1898. — Vgl. *S. Baglioni:* Die Bedeutung des Harnstoffs bei den Selachiern. Zentralbl. f. Physiol. **19**. 385. 1905, und auch *V. Diamare:* l. c. Zentralblatt f. Physiol. **19**. 545. 1905.

den Geweben abhängig ist. Unter gewöhnlichen Ernährungsbedingungen enthält der 24stündige Urin des Menschen etwa 30 *g* Harnstoff. Bei gesteigerter Eiweißzufuhr oder bei vermehrtem Eiweißzerfall ist der Harnstoffgehalt des Harns ein erhöhter und umgekehrt bei Verminderung des Eiweißumsatzes ein verminderter. Es gilt dies nur innerhalb bestimmter Grenzen. In vielen Fällen eines gesteigerten Eiweißzerfalles ist der Harnstoffgehalt des Harns nur wenig oder auch gar nicht vermehrt, indem neben dem Harnstoff andere stickstoffhaltige Abbauprodukte auftreten, die zum Teil ein direktes Zeichen dafür sind, daß die Verbrennung des Eiweiß und seiner Spaltprodukte eine nur unvollkommene war. Einen gesteigerten Eiweißzerfall sehen wir unter vielen pathologischen Bedingungen, so im Fieber, bei Vergiftungen mit Phosphor, Arsen und Antimon auftreten, auch bei verminderter Sauerstoffzufuhr. Wir werden später sehen, daß sich eine bedeutende Steigerung der Stickstoffausscheidung auch durch Verabreichung von Schilddrüse und der Hypophysis resp. den aus diesen Organen gewonnenen Extrakten hervorrufen läßt. In dem Morbus Basedowii werden wir eine Krankheit kennen lernen, die offenbar mit Veränderungen im Stoffwechsel der Schilddrüse zusammenhängt und gleichfalls durch erhöhte Eiweißzersetzung ausgezeichnet ist.

Uns interessiert hier in erster Linie die Frage, wie man sich die Harnstoffbildung aus Eiweiß vorzustellen hat. Einer direkten Beantwortung ist sie nicht zugänglich. Wir können auch gleich betonen, daß bis jetzt die Harnstoffbildung aus Eiweiß nicht aufgeklärt ist. Wir sind gewohnt, anzunehmen, daß der Oxydation der resorbierten und assimilierten Nahrungsstoffe eine hydrolytische Spaltung vorausgeht. Die Zelle verbrennt offenbar nicht Glykogen, sondern Traubenzucker und vielleicht nicht einmal diesen direkt, sondern erst, nachdem die Zelle ihn durch weitere, uns noch unbekannte Eingriffe dem Sauerstoff zugänglich gemacht hat. Ebenso nehmen wir an, daß die Fette zunächst in ihre Komponenten aufgelöst und dann vollends oxydiert werden. Manche Beobachtungen sprechen nun auch dafür, daß die Proteïnstoffe im Zellstoffwechsel zunächst hydrolytisch gespalten werden, und dann erst die Spaltprodukte der Verbrennung unterliegen.

Eine Beobachtung von *Drechsel*[1]) schien den Proteïnen eine Sonderstellung einzuräumen. *Drechsel* hatte nämlich Harnstoff durch einfache Hydrolyse aus Eiweiß erhalten. Die Ausbeute an diesem war allerdings gering. Heute wissen wir, daß die Menge des so gebildeten Harnstoffs abhängig ist von dem Gehalte der Eiweißkörper an **Arginin**.

Daß auch in den tierischen Geweben aus Arginin Harnstoff hervorgehen kann, haben in neuester Zeit *A. Kossel* und *H. D. Dakin*[2]) klar be-

---

[1]) *Drechsel:* Über die Bildung von Harnstoff aus Eiweiß. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **23.** 3096. 1890.

[2]) *A. Kossel* und *H. D. Dakin:* Über die Arginase. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **41.** 321. 1904. — Weitere Untersuchungen über fermentative Harnstoffbildung. Ebenda. **42.** 181. 1904 und Über die einfachsten Eiweißstoffe und ihre fermentative Spaltung. Münchener med. Wochenschr. Nr. 13. 1904.

wiesen. Sie ließen auf Clupeïnsulfat Erepsin einwirken und fanden, daß dieses Protamin von dem genannten Ferment angegriffen wird. Es findet sich nach einiger Zeit fast das gesamte in ihm enthaltene Arginin in freier Form in der Verdauungsflüssigkeit. Bei einer Wiederholung des Versuches gelang es mit einem anderen Erepsinpräparat trotz sehr langer Einwirkung nicht, die Biuretreaktion zum Verschwinden zu bringen. Es blieben höhere Komplexe unangegriffen.

Bei der Untersuchung der Verdauungsflüssigkeit konnten nun *Kossel* und *Dakin* die folgenden Produkte nachweisen: 1. Proton = Pepton des Protamins, 2. Arginin, 3. Ornithin, 4. Harnstoff und 5. Aminovaleriansäure. Aus diesem Befunde geht hervor, daß das angewandte Erepsin einen Teil des Arginins in seine Komponenten weiter hydrolysiert hat. Es ist den genannten Forschern in der Folge auch gelungen, den Nachweis zu erbringen, daß die Harnstoffabspaltung einem besonderen Ferment, das sie Arginase nennen, zukommt. Es gelang, dieses Ferment aus zerhacktem Hundedarm, aus der Leber, den Nieren, der Thymusdrüse und den Lymphdrüsen zu isolieren. Auch im Blut und in den Muskeln sind Spuren von Arginase vorhanden, dagegen fehlt sie den Nebennieren, der Milz und dem Pankreassaft. Die Bildung von Harnstoff aus Arginin ergibt sich aus der folgenden Formel:

$$\underbrace{C\begin{matrix}\diagup NH_2 \\ = NH \\ \diagdown NH.CH_2.CH_2.CH_2.\overset{NH_2}{\overset{|}{C}}H.COOH\end{matrix} + H_2O}_{\text{Arginin}}$$

$$= \underbrace{C\begin{matrix}\diagup NH_2 \\ = O \\ \diagdown NH_2\end{matrix}}_{\text{Harnstoff}} + \underbrace{\overset{\diagup NH_2}{C}H_2.CH_2.CH_2.\overset{\diagup NH_2}{C}H.COOH}_{\text{Ornithin (Diaminovaleriansäure)}}.$$

Nun entsteht bei der Einwirkung des Trypsins im Darmkanal bereits Arginin, und wir können uns wohl vorstellen, daß auch in den Geweben diese Diaminosäure beim Abbau der Proteïne sich bildet. Eine Quelle des Harnstoffs ist mit dieser Entdeckung aufgeklärt. Nun enthalten die als Nahrungsstoffe in Betracht kommenden Proteïne bei weitem nicht soviel Arginin wie die Protamine. Es kann nur der kleinste Teil des im Harn aufgefundenen Harnstoffs auf diese Weise entstanden sein, wie die folgende Tabelle zeigt:

	100 Teile Eiweiß enthalten in Gramm Arginin
Salmin	87·4
Histon aus der Thymusdrüse	15·5
Gliadin	3·4
Glutenkaseïn	4·4
Kaseïn	4·8
Edestin	11·7
Leim	7·6

Mit der Feststellung, daß aus Arginin in den Geweben Harnstoff abgespalten wird, ist zugleich ein anderer interessanter Befund verknüpft, nämlich die Bildung von Ornithin. Daß in der Tat Diaminovaleriansäure im Organismus entsteht, hat der schon erwähnte Befund *Jaffés*, daß Vögel, denen Benzoësäure verabreicht wird, Ornithursäure ausscheiden, ergeben. Diese Säure ist die Dibenzoylverbindung des Ornithins, $C_5H_{10}(C_6H_5CO)_2 . N_2O_2$. Ohne Zweifel wird hier das intermediäre Stoffwechselprodukt, das Ornithin, durch die Kuppelung mit Benzoësäure vor der weiteren Oxydation geschützt und kommt so zum Vorschein.

Es fragt sich nun, in welcher Weise aus den übrigen Aminosäuren und auch aus dem Ornithin die Harnstoffbildung erfolgt. Wir müssen zunächst hervorheben, daß nachgewiesen ist, daß im tierischen Organismus in der Tat aus Aminosäuren Harnstoff entsteht.[1]) Es ist diese Feststellung von großer Bedeutung. Es wäre ja immerhin denkbar gewesen, daß das Proteïn in den Zellen nicht über die Aminosäuren, sondern in irgend einer anderen, noch unbekannten Weise abgebaut würde, und daß in diesem Abbau das Geheimnis der Harnstoffbildung verborgen liege. Führt man einem Säugetier Glykokoll, Alanin, Leucin, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Asparagin, Arginin per os oder auch subkutan ein, so tritt im Harn eine der mit den Aminosäuren zugeführten Stickstoffmenge entsprechende Vermehrung des Harnstoffs im Harne auf. Dasselbe ist der Fall, wenn an Stelle der einfachen Aminosäuren Peptide, z. B. Glycylglycin, Diglycylglycin, Alanylalanin, Leucylleucin verabreicht werden.[2]) Auch die bis jetzt untersuchten Anhydride Glycinanhydrid und Alaninanhydrid baut der Organismus des Hundes zu Harnstoff ab. Einen besonders instruktiven Fall bildet das Arginin, das, wie schon erwähnt, aus zwei Komponenten, dem Guanidin und der Diaminovaleriansäure (Ornithin), besteht. Wir haben bereits darauf hingewiesen, mit welcher Leichtigkeit aus der ersten Verbindung Harnstoff sich bildet. Dies kommt, wie *W. H. Thompson*[3]) nachgewiesen hat, beim Hunde auch zum Ausdruck, indem bei der Einführung von Arginin der dem ersten Komponenten entsprechende Stickstoff sehr rasch als Harnstoff im Harn auftritt. Das Ornithin selbst wird langsamer in Harnstoff übergeführt. Vom Argininstickstoff können beim Hunde bis 100 °/₀ als Harnstoff im Urin

---

[1]) *O. Schultzen* und *M. Nencki:* Die Vorstufen des Harnstoffs im Organismus. Berichte d. Deutsch. Chem. Gesellsch. **2**. 566. 1869 u. Zeitschr. f. Biologie **8**. 124. 1872. — *M. Nencki:* Die Wasserentziehung im Tierkörper. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **5**. 890. — *W. v. Knieriem:* Beiträge zur Kenntnis der Bildung des Harnstoffs im tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biologie **10**. 263. 1874 — *E. Salkowski:* Weitere Beiträge zur Chemie der Harnstoffbildung. Das Verhalten des Glykokolls etc. im Organismus. Zeitschrift f. physiol. Chemie. **4**. 54 u. 100. 1880.

[2]) *Emil Abderhalden* und *Y. Teruuchi:* l. c. — *Emil Abderhalden* und *Franz Samuely:* l. c. und *Emil Abderhalden* und *Boris Babkin:* Der Abbau des Leucyl-glycins im Organismus des Hundes. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **47**. 1906.

[3]) *W. H. Thompson:* Die physiologische Wirkung von Pepton und dessen Bestandteilen. Der Stoffwechsel des Arginins. Journal of Physiol. **32**. 137. 1905 und **33**. 106. 1905.

auftreten. Es machen sich bei den einzelnen Individuen zum Teil recht beträchtliche Unterschiede geltend. Daß bei der Bildung von Harnstoff aus Aminosäuren der Leber eine wichtige Rolle zukommt, hat *S. Salaskin*[1]) wahrscheinlich gemacht, indem er bei der Durchleitung von Glykokoll, Leucin und Asparaginsäure durch die Leber von Hunden eine ganz bedeutende Zunahme des zur Durchblutung benützten Blutes an Harnstoff feststellen konnte. Seine Beweisführung ist keine ganz scharfe, weil die von ihm verwendete Harnstoffbestimmung nicht einwandfrei ist.

Ehe wir auf diejenigen Befunde eingehen, welche geeignet sind, uns einen Einblick in die chemischen Vorgänge der Harnstoffbildung zu geben, wollen wir an die Spitze unserer Betrachtungen diejenigen Hypothesen stellen, welche, auf experimenteller Grundlage ruhend, die Entstehung des Harnstoffs aus Eiweiß, respektive dessen Spaltprodukten, unserem Verständnis am nächsten bringen. Wir können nicht umhin zu betonen, daß es außerordentlich schwierig ist, an der Hand der vorliegenden Untersuchungen sich in jedem Einzelfalle ein Bild über die Berechtigung der gezogenen Schlüsse zu machen. In sehr vielen Fällen hat man sich begnügt, mit mehr oder weniger sicheren Methoden den Harnstoff respektive dessen Vorstufen nachzuweisen. Die Beweisführung ist in den meisten Fällen eine indirekte. Wir können schon aus diesen Gründen uns nur an die wichtigsten Arbeiten halten und nur das Wesentlichste aus ihnen hervorheben.

M. Nencki[2]) stellt die Harnstoffbildung in Analogie mit einer im tierischen Organismus weit verbreiteten Synthese, nämlich der Vereinigung zweier Verbindungen unter Wasseraustritt. Als Beispiel führt er die Bildung von Hippursäure aus Glykokoll und Benzoësäure an:

$$\underbrace{C_6H_5.CO.OH}_{\text{Benzoësäure}} + \underbrace{H\,NHCH_2.COOH}_{\text{Glykokoll}} = \underbrace{C_6H_5CO.NH.CH_2.COOH}_{\text{Hippursäure}} + H_2O.$$

Ferner:

$$\underbrace{C_{23}H_{39}O_3.COOH}_{\text{Cholalsäure}} + \underbrace{H.NH.CH_2.COOH}_{\text{Glykokoll}} =$$
$$= \underbrace{C_{23}H_{39}O_3CO.NH.CH_2.COOH}_{\text{Glykocholsäure}} + H_2O.$$

Wir können diesen Beispielen unzählige andere an die Seite stellen. Es sei nur an den Aufbau des Glykogens, der Fette und des Eiweiß aus den einfachen Bausteinen erinnert und an die zahlreichen Fälle von Kuppelung von dem Körper fremden Bestandteilen an Glykokoll, Glukuronsäure und an Schwefelsäure. Es sei hier je ein Beispiel angeführt:

---

[1]) *S. Salaskin:* Über die Bildung von Harnstoff in der Leber der Säugetiere aus Amidosäuren der Fettreihe. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 25. 128. 1898.

[2]) *M. Nencki:* Die Wasserentziehung im Tierkörper. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. 5. 890. 1872.

$$\underbrace{C_6H_5OH}_{\text{Phenol}} + HO.SO_3K = \underbrace{C_6H_5.O.SO_3K + H_2O}_{\text{Phenylschwefelsaures Kali}}$$

$$\underbrace{C_{10}H_7COOH}_{\text{Naphthoë-säure}} + \underbrace{NH_2.CH_2.COOH}_{\text{Glykokoll}} = \underbrace{C_{10}H_7CO.NHCH_2.COOH}_{\text{Naphtursäure}} + H_2O$$

$$\underbrace{(CH_3)_3.COH}_{\text{Trimethyl-karbinol}} + \underbrace{C_6H_{10}O_7}_{\text{Glukuron-säure}} = \underbrace{(CH_3)_3.CO.C_6H_9O_6 + H_2O.}_{\text{Gepaarte Glukuronsäure}}$$

In ganz analoger Weise denkt sich nun *M. Nencki* den Harnstoff aus karbaminsaurem Ammon unter Austritt von Wasser entstanden:

$$\underbrace{NH_2.CO.O.NH_4}_{\text{Karbaminsaures Ammon}} = \underbrace{NH_2.CO.NH_2}_{\text{Harnstoff}} + H_2O.$$

Schmiedeberg[1]) ist derselben Ansicht, nur läßt er den Harnstoff aus kohlensaurem Ammon hervorgehen. Wir können das karbaminsaure Ammon als Übergangsstufe zum Harnstoff auffassen, wie die folgenden Formeln zeigen:

$$\underbrace{C\begin{cases}O(NH_4)\\O\\O(NH_4)\end{cases}}_{\text{Kohlensaures Ammon}} \longrightarrow \underbrace{C\begin{cases}O(NH_4)\\O\\NH_2\end{cases}}_{\text{Karbamin-saures Ammon}} + H_2O \longrightarrow \underbrace{C\begin{cases}NH_2\\O\\NH_2\end{cases}}_{\text{Harnstoff}} + H_2O.$$

Somit existiert kein prinzipieller Unterschied zwischen beiden Anschauungen. In anderer Weise stellen sich *Hoppe-Seyler*[2]) und *Salkowski*[3]) die Harnstoffbildung vor. Sie nehmen an, daß zunächst aus dem Eiweiß Cyansäure und Ammoniak entstehen.

$$\underbrace{NCOH}_{\text{Cyansäure}} + NH_3 \longrightarrow \underbrace{CN.O.NH_4}_{\text{Ammoniumcyanat}} \longrightarrow \underbrace{CO\begin{cases}NH_2\\NH_2\end{cases}}_{\text{Harnstoff}}.$$

Eine dritte Hypothese ist ferner von *Franz Hofmeister*[4]) aufgestellt worden. Er nimmt an, daß der Harnstoff durch oxydative Synthese entsteht. Nach dieser Vorstellung würde aus dem Eiweiß, resp. aus den Aminosäuren, durch Oxydation eine $CONH_2$-Gruppe gebildet, die in ihrem Ent-

---

[1]) *O. Schmiedeberg:* Über das Verhältnis des Ammoniaks und der primären Monoaminbasen zur Harnstoffbildung im Tierkörper. Archiv. f. experim. Path. u. Pharmak. 8. 1. 1879.

[2]) *F. Hoppe-Seyler:* Physiologische Chemie. Berlin 1881. S. 809 u. 810.

[3]) *E. Salkowski:* Über den Vorgang der Harnstoffbildung im Tierkörper und den Einfluß der Ammoniaksalze auf denselben. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1. 1. 1877 und Weitere Beiträge zur Theorie der Harnstoffbildung. Ebenda 1. 374. 1877.

[4]) *Franz Hofmeister:* Über Methylierung im Tierkörper. Archiv. f. experimen. Path. u. Pharmak. 33. 198. 1794. Über Bildung des Harnstoffs durch Oxydation. Ebenda. 37. 426. 1896.

stehungsmomente mit dem bei der Oxydation des Ammoniaks verbleibenden NH_2-Reste zu Harnstoff zusammentreten würde.

Am geringsten begründet erscheint uns von diesen drei Theorien diejenige von *Hoppe-Seyler* und *Salkowski*. Sie ist am wenigsten experimentell gestützt. Es ist auch nicht gelungen, im Organismus Cyansäure aufzufinden. Die *Nencki-Schultze-Schmiedeberg*sche und die *Hofmeister*sche Hypothese dagegen können mancherlei Beobachtungen als Stütze für sich in Anspruch nehmen. Zunächst sei erwähnt, daß durch zahlreiche Versuche festgestellt ist, daß im tierischen Organismus Ammoniumkarbonat und alle jene Ammoniumsalze, welche in solches in den Geweben übergeführt werden können, in Harnstoff übergehen.[1]) Es gilt dies sowohl für den Fleischfresser als auch für den Pflanzenfresser. Es schien zwar, als ob ersterer eine Ausnahme mache. Nach Eingabe von Salmiak, NH_4Cl, wurde nämlich bei Kaninchen die Harnstoffausscheidung ganz entsprechend dem Stickstoffgehalt der Salmiakzufuhr gesteigert. Beim Menschen und bei Hunden war das erhaltene Resultat nicht so eindeutig. Zum Teil erschien Ammoniak im Harn und von der nicht immer deutlich auftretenden Harnstoffvermehrung blieb es unklar, ob sie auf Kosten des zugeführten Salmiaks oder auf eine durch diesen gesteigerte Eiweißzersetzung zu rechnen war. Die Ursache dieses verschiedenen Verhaltens des Pflanzenfressers und des Fleischfressers wurde bald aufgeklärt. Sie beruht auf folgendem: Die Nahrung des Pflanzenfressers liefert eine alkalische Asche, es entsteht auch bei ihrer Verbrennung im Organismus kohlensaures Kali, das sich mit dem Chlorammonium umsetzen kann. Das Ammoniak wird nun frei und kann zur Harnstoffbildung verwendet werden. Ganz anders liegen die Bedingungen beim Fleischfresser. Seine Nahrung liefert eine saure Asche. Es wird deshalb die Salzsäure in seinem Gewebe vom Ammoniak nicht getrennt und geht deshalb für die Harnstoffbildung verloren. Führt man dem Hunde dagegen kohlensaures Ammon zu, dann steigt die Harnstoffausscheidung auch bei ihm. Es ist nach diesen Versuchen bewiesen, daß der Säugetierorganismus Ammoniak zur Harnstoffbildung verwenden kann.

Die Ansicht, daß auch normalerweise, d. h. ohne künstliche Zufuhr von Ammoniaksalzen, Ammoniak zur Harnstoffbildung Verwendung findet, haben die Beobachtungen von *M. Nencki*, *J. Pawlow* und *J. Zaleski*[2])

[1]) *W. v. Knieriem:* l. c. Zeitschr. f. Biologie. **10**. 263. 1874. — *E. Salkowski:* Zeitschr. f. physiol. Chemie. **1**. 1. 1877. l. c. — Vgl. auch *Ludwig Feder*: Über die Ausscheidung des Salmiaks im Harn. Zeitschr. f. Biol. **13**. 256. 1877. — *Immanuel Munk:* Über das Verhalten des Salmiaks im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **2**. 29. 1878/79. Ebenda. **2**. 29. 1872. — *E. Hallervorden:* Über das Verhalten des Ammoniaks im Organismus und seine Beziehungen zur Harnstoffbildung. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **10**. 124. 1879. — *Friedrich Walter:* Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Ebenda. **7**. 148. 1877. — *Coranda*: Über das Verhalten des Ammoniaks im menschlichen Organismus. Ebenda. **12**. 76. 1880. — *J. Pohl* und *E. Münzer:* Über das Verhältnis der subakuten Salmiakvergiftung zur Säurevergiftung. Ebenda. **43**. 28. 1900.

[2]) *M. Nencki, J. Pawlow* und *J. Zaleski:* Über den Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe und die Harnstoffbildung bei Säugetieren. Archiv für experim. Path. u. Pharmak. **37**. 26. 1895.

wahrscheinlich gemacht. Sie konnten zeigen, daß das Pfortaderblut einen viel höheren Gehalt an Ammoniak besitzt als das Lebervenenblut. Offenbar wird vom Darm her der Leber Ammoniak zugeführt, das sie dann zurückhält. Wird die Leber ausgeschaltet, so hört in der Tat der Unterschied im Ammoniakgehalt des Pfortaderblutes und desjenigen des Blutes des übrigen Körpers auf.

Daß die Leber aus Ammoniumkarbonat und Ammoniumformiat Harnstoff bilden kann, hat *v. Schröder*[1]) bewiesen. Er leitete durch die Leber eines Hundes Blut, dem er eine der genannten Ammoniakverbindungen zugesetzt hatte, und konnte schon nach kurzer Zeit ein bedeutendes Ansteigen des Harnstoffgehaltes des Blutes feststellen. Es kann somit nicht mehr bezweifelt werden, daß die Leber bei der Harnstoffbildung eine wichtige Rolle spielt. Es sind in ganz ähnlicher Weise mit den Nieren und Muskeln derartige Versuche angestellt worden, ohne daß es gelungen wäre, in diesen Organen eine Harnstoffbildung nachzuweisen.

Daß hingegen trotzdem die Leber nicht als die einzige Bildungsstätte von Harnstoff aufzufassen ist, beweist der Umstand, daß nach ihrer vollständigen Ausschaltung seine Bildung, wenn auch in verringertem Maße, fortdauert. Derartige Beobachtungen sind erst nach dem Bekanntwerden der sog. *Eck*schen Fistel möglich geworden.[2]) Säugetiere ertragen die Totalexstirpation der Leber nicht. Sie sterben bald nach dem Eingriff. Es gelingt dagegen, sie längerer Zeit am Leben zu erhalten, wenn die Leber derart aus dem allgemeinen Kreislauf ausgeschaltet wird, daß die Pfortader nahe dem Hilus der Leber an die Vena cava inferior angenäht, und dann eine Kommunikation zwischen beiden geschaffen wird. Nun gelangt das Blut direkt vom Darm in den allgemeinen Kreislauf. Die Versuchsresultate sind übrigens bei dieser Operation nicht immer eindeutig, weil sehr oft durch einen sich entwickelnden Kollateralkreislauf doch wenigstens ein Teil des Blutes die Leber passiert.

Ist so eine Verwendung von Ammoniak zur Bildung von Harnstoff erwiesen, so müssen wir doch noch auf die Frage eingehen, ob man sich vorzustellen hat, daß in den Geweben sämtliche oder doch der größte Teil der Aminogruppen als Ammoniak abgespalten werden und so zur Harnstoffsynthese Verwendung finden. Eine solche Annahme hat viel für sich. Es sind uns in den letzten Jahren manche Vorgänge im tierischen Organismus bekannt geworden, welche auf das Vorhandensein von desamidierenden Fermenten hinweisen, und zwar finden sich derartige Prozesse sowohl im Pflanzen- wie im Tierreich. Wir können uns vorstellen, daß ganz analog dem Abbau der Kohlehydrate und Fette in den Geweben zunächst

---

[1]) *W. v. Schröder*: Über die Bildungsstätte des Harnstoffs in der Leber. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **15**. 364. 1882 und Die Bildung des Harnstoffs in der Leber. Ebenda. **19**. 373. 1885.

[2]) *M. Hahn, O. Massen, M. Nencki* und *J. Pawlow*: Die *Eck*sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. Archiv für experim. Path. u. Pharmak. **32**. 161. 1892.

durch hydrolytische Spaltung die einzelnen Aminosäuren entstehen, und daß aus diesen Ammoniak abgespalten wird. Es würden dann stickstofffreie Kohlenstoffketten zurückbleiben, durch deren Verbrennung die Zellen sich Energie beschaffen können. Leider wissen wir gerade über diese Kohlenstoffketten gar nichts. Es ist wohl möglich, daß sie in Beziehung zu den Kohlehydraten und auch zu den Fetten treten. Die CO-Gruppe zur Harnstoffbildung braucht nicht unbedingt vom Eiweiß selbst herzustammen.

Wir haben bereits erwähnt, daß auch die Bildung einer Karbaminsäure als Übergangsprodukt von den Aminosäuren zum Harnstoff angenommen worden ist. Sie ist als freie Säure $CO\genfrac{}{}{0pt}{}{\diagup NH_2}{\diagdown OH}$ nicht bekannt, wohl aber ihr Ammoniumsalz. Die nahen Beziehungen zwischen der Karbaminsäure $C{=}O\genfrac{}{}{0pt}{}{\diagup NH_2}{\diagdown OH}$ und dem Harnstoff $C{=}O\genfrac{}{}{0pt}{}{\diagup NH_2}{\diagdown NH_2}$ ergeben sich ohne weiteres. Man kann den Harnstoff direkt als Karbaminsäureamid auffassen. Es hält schwer, sich aus den vorliegenden Versuchen ein Urteil zu bilden, ob man diese Säure als normales Stoffwechselprodukt ansehen darf. Es liegen zwar mehrere Beobachtungen vor, die darauf hindeuten, daß Karbaminsäure im Harn vorkommt, und zwar normalerweise. *Abel*[1]) gibt an, große Mengen dieser Säure im Menschen- und Hundeharn nach Einnahme von Kalkmilch aufgefunden zu haben. Ferner wurde beobachtet, daß Hunde mit *Eck*scher Fistel schwere Vergiftungserscheinungen zeigten, und daß man ganz ähnliche Symptome durch die Einführung von Karbamaten in die Blutbahn hervorrufen kann. Diese Beweisführung ist nicht überzeugend. Nun sind neuerdings *Macleod* und *Haskins*[2]) für das normale Vorhandensein und das vermehrte Auftreten von Karbamaten im Harn nach der Leberausschaltung eingetreten. Wir können uns nicht verhehlen, daß der Nachweis der Karbaminsäure nur ein indirekter war. Andrerseits paßt die Bildung von Karbamaten ganz gut in die Annahme der Entstehung des Harnstoffs aus kohlensaurem Ammon, wie wir bereits betont haben. Wir möchten hier nur hervorheben, daß ihr normales Vorkommen und ihre Beziehungen zur Harnstoffbildung noch nicht in einwandfreier Weise nachgewiesen worden sind.

Es verdient hingegen an dieser Stelle eine Beobachtung von *M. Siegfried*[3]) erwähnt zu werden, die vielleicht nicht ohne Bedeutung für die

---

[1]) *E. Drechsel* und *J. John Abel:* Über ein neues Vorkommen von Karbaminsäure. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1891**. 236. — *John J. Abel* und *Archibald Muirhead:* Über das Vorkommen der Karbaminsäure im Menschen- und Hundeharn nach reichlichem Genuß von Kalkhydrat. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **31**. 15. 1893. — Vgl. auch *E. Drechsel*: Über die Oxydation von Glykokoll, Leucin und Tyrosin sowie über das Vorkommen von Karbaminsäure im Blute. Journal f. prakt. Chemie. **12**. 417. 1875, und Über die Bildung des Harnstoffs im tierischen Organismus. **22**. 476. 1880.

[2]) *J. J. R. Macleod* und *H. D. Haskins*: Die quantitative Bestimmung der Karbaminsäure. American Journal of Physiol. **12**. 444. 1905.

[3]) *M. Siegfried:* Über die Bindung von Kohlensäure durch amphotere Amidokörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 85. 1905 und ebenda **46**. 401. 1905.

oben erörterte Entstehung des Harnstoffes ist. *M. Siegfried* fand, daß, wenn man in eine Mischung von gleichen Teilen normaler Glykokoll- und Barytlösung Kohlensäure einleitet, nicht, wie zu erwarten wäre, eine Fällung von Baryumkarbonat eintritt, sondern daß die Lösung zunächst klar bleibt. Sie trübt sich erst nach einiger Zeit. Bei der weiteren Verfolgung dieser Beobachtung fand *Siegfried*, daß Salze vom Typus:

$$\begin{array}{lll} & & \diagup H \\ \mathrm{R-N} & < & \\ | & & \diagdown \mathrm{COOH} \\ \mathrm{COOH} & & \end{array}$$

entstanden waren. *Siegfried* hat mehrere dieser Salze analysiert, so das glykokollkarbonsaure Calcium = karbaminoessigsaures Calcium:

$$\begin{array}{l} \qquad\quad \diagup H \\ \mathrm{CH_2-N-COO} \\ | \qquad\qquad \diagup \\ \mathrm{COO-Ca} \end{array}$$

Ferner das alaninkarbonsaure Calcium = karbaminopropionsaures Calcium:

$$\begin{array}{l} \mathrm{CH_3} \\ | \diagup H \\ \mathrm{C-NH-COO} \\ | \qquad\qquad \diagup \\ \mathrm{COO-Ca} \end{array}$$

Es sei auch noch das leucinkarbonsaure Calcium angeführt:

$$\begin{array}{l} \mathrm{(CH_3)_2 . CH . CH_2 . CH . NH . COO} \\ \qquad\qquad\qquad\qquad \diagdown \qquad \diagup \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\quad \mathrm{COO-Ca} \end{array}$$

Wir wollen an dieser Stelle einstweilen auf diese interessanten Untersuchungen nur hinweisen und die weiteren Ergebnisse abwarten.

Wir müssen noch der von *F. Hofmeister* aufgestellten Hypothese gedenken und ihre Grundlagen prüfen. Zunächst gelang es *Hofmeister* aus Eiweiß und dann auch aus Aminosäuren durch Oxydation bei Gegenwart von Ammoniak Harnstoff darzustellen. Aus 10 *g* Glykokoll erhielt er z. B. 3 *g* Harnstoff. Die Annahme einer oxydativen Synthese bei der Harnstoffbildung hat viel für sich. Einmal sind im tierischen Organismus die Bedingungen zu einer derartigen Entstehung von Harnstoff aus Aminosäuren recht günstige und anderenteils reiht sich der ganze Vorgang recht gut in unsere Vorstellung des gesamten Abbaus der Proteïne ein. Bewiesen ist jedoch auch diese Hypothese keineswegs.

Fassen wir alles zusammen, was wir über die Harnstoffbildung im tierischen Organismus wissen, dann können wir als bewiesen annehmen, daß ein in seiner Menge je nach der Art des Eiweißkörpers schwankender Teil des gesamten Harnstoffs durch hydrolytische Spaltung direkt gebildet wird. Bis jetzt kennen wir als Quelle für diesen Vorgang nur das Arginin. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß unter den noch unbekannten Bau-

steinen des Eiweiß ähnliche Komplexe vorhanden sind, wie in der genannten Diaminosäure. Wir wissen ferner, daß dem tierischen Organismus einverleibte Aminosäuren und Peptide in Harnstoff übergehen. Unbekannt ist hingegen, wie dieser weitere Abbau erfolgt. Es ist nicht ausgeschlossen, daß sowohl die Anhydridbildung als auch die oxydative Synthese eine Rolle spielen. Es lassen sich für beide Annahmen experimentelle Befunde anführen. Was den Ort der Harnstoffbildung anbetrifft, so ist nur soviel sichergestellt, daß die Leber Harnstoff produziert. Ob auch andere Organe an dessen Bildung teilnehmen, ist noch unbekannt.

Gewisse Rückschlüsse hat man aus dem Auftreten der folgenden Verbindungen im Harn ziehen wollen. Führt man in den tierischen Organismus Amidobenzoësäure ein, so erscheint im Urin Uramidobenzoësäure:

$$NH_2 . C_6H_4 . COOH \longrightarrow NH_2 . CO . NH . C_6H_4 . COOH .$$ [1]

Nach Eingabe von Äthylamin(karbonat) findet man Äthylharnstoff:

$$C_2H_5 . NH_2 \longrightarrow C_2H_5 . NH . CO . NH_2 .$$ [2]

Taurin geht unter den gleichen Bedingungen in Uramidoisaethionsäure, Sulfanilsäure in Sulfanilkarbaminsäure und o- und p-Amidosalizylsäure in die entsprechenden Uramidosäuren über.

Es ist am naheliegendsten, an eine Kuppelung von Harnstoff mit den betreffenden Verbindungen zu denken und ihm eine ähnliche Rolle, wie dem Glykokoll, der Schwefelsäure und der Glukuronsäure zuzuschreiben. Diese genannten Verbindungen kuppeln sich bekanntlich mit einer großen Zahl verschiedenartiger Körper und schützen so die Gewebszellen vor deren Einwirkung. Man hat versucht, die eben angeführten Beobachtungen als Beweis des Auftretens von Cyansäure zu deuten, andrerseits hat *Hofmeister* sie im Sinne seiner Annahme der oxydativen Synthese ausgelegt. Eine Entscheidung über die Art und Weise, wie die Harnstoffbildung sich vollzieht, läßt sich somit aus den genannten Beobachtungen nicht fällen.

Wir wollen hier gleich anschließend erwähnen, daß im Harn stets in kleiner Menge eine Verbindung auftritt, die schon oft in Beziehung zum Harnstoff gebracht worden ist. Es ist dies das Kreatinin:

$$C{=}NH \begin{cases} NH - CO \\ \qquad\quad | \\ N(CH_3) . CH_2 \end{cases}$$

Seine Menge beträgt beim Menschen im 24stündigen Harn etwa 0·6—1·3 *g*. Es ist das Anhydrid des in den Muskeln vorkommenden Kreatins, das als eine Methylguanidinessigsäure aufgefaßt werden kann:

---

[1]) *E. Salkowski*: Weitere Beiträge zur Kenntnis der Harnstoffbildung, das Verhalten der Amidobenzoësäure im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 7. 93. 1882/83. Vgl. auch *Rudolf Cohn*: Über das Auftreten azetylierter Verbindungen nach Darreichung von Aldehyden. Ebenda. 17. 274 (292). 1893.

[2]) *O. Schmiedeberg*: Über das Verhältnis des Ammoniaks und der primären Monaminbasen zur Harnstoffbildung im Tierkörper. Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. 8. 1. 1877.

$$C \begin{matrix} \diagup NH_2 \\ =NH \\ \diagdown N(CH_3).CH_2.COOH. \end{matrix}$$

Beim Sieden mit Barytwasser zersetzt es sich unter Wasseraufnahme in Harnstoff, Sarkosin und andere Produkte. Es läßt sich auch synthetisch gewinnen, wenn Sarkosin = Methylglykokoll und Cyanamid im geschlossenen Rohr einige Stunden auf 100° erhitzt werden[1]) oder, indem man eine gesättigte, wässerige Sarkosinlösung mit der entsprechenden Menge Cyanamid und einigen Tropfen Ammoniak in der Kälte stehen läßt.[2])

$$\underset{\text{Cyanamid}}{C \begin{matrix} \diagup NH_2 \\ \equiv N \end{matrix}} + \underset{\text{Sarkosin}}{N \begin{matrix} \diagup CH_3 \\ -H \\ \diagdown CH_2.COOH \end{matrix}} = \underset{\text{Kreatin}}{C \begin{matrix} \diagup NH_2 \\ =NH \\ \diagdown N(CH_3).CH_2.COOH. \end{matrix}}$$

Das Kreatin kann auch als substituiertes Guanidin aufgefaßt werden, wie die folgende Formel zeigt:

$$\underset{\text{Guanidin}}{C \begin{matrix} \diagup NH_2 \\ =NH. \\ \diagdown NH_2 \end{matrix}}$$

Daß aus letzterem Harnstoff sich bilden kann, haben wir bereits bei der Besprechung des Arginins und der Arginase gesehen. Es liegt deshalb nahe, auch das Kreatin als Vorstufe des Harnstoffs aufzufassen. Beweise für eine solche Annahme besitzen wir nicht. Die Stellung des Kreatins im Stoffwechsel ist überhaupt höchst unklar. Wir wissen auch nicht genau, woher es stammt. Es wird gewöhnlich direkt zu den Proteïnen in Beziehung gebracht. Einstweilen ist seine Entstehung aus Eiweiß völlig unbewiesen. Es scheint vielmehr, daß es in direkteren Beziehungen zur Nahrung steht. Wenigstens hängt die Ausscheidung des Kreatinins mit der Nahrungszufuhr zusammen. Das Kreatin findet sich hauptsächlich in den Muskeln, es ist aber auch im Blut, im Gehirn, in Transsudaten und in der Amniosflüssigkeit nachgewiesen worden. Die Menge des ausgeschiedenen Kreatinins soll bei erhöhter Muskelarbeit zunehmen. Man hat aus diesem Verhalten auf einen direkten Zusammenhang seiner Bildung mit der Muskelarbeit geschlossen. Es ist jedoch auch möglich, daß seine Ausfuhr nur durch die vermehrte Blutzirkulation und die Stoffumsetzungen überhaupt im arbeitenden Muskel bedingt ist.

Als eine Quelle des Harnstoffs kommt noch die Harnsäure in Betracht. Es ist nachgewiesen, daß sie bei ihrer Einführung in den Säugetierorganismus zum Teil wenigstens in Harnstoff übergeht.[3]) Diese Bildungs-

---

[1]) *J. Volhard:* Sitzungsber. d. Münchener Akademie. II. 472. 1868 und Zeitschrift für Chemie. S. 318. 1869.

[2]) *Adolf Strecker:* Jahresberichte über die Fortschritte der Chemie. S. 686. 1868.

[3]) *Wöhler* und *Frerichs:* Über Veränderungen, welche namentlich organische Stoffe beim Übergang in den Harn erfahren. *Liebigs* Annalen. **65**. 335. 1848. — *Neubauer:* Über die Zersetzung der Harnsäure im Tierkörper. Ebenda. **99**. 206. 1856.

art des Harnstoffs spielt bei den Säugetieren eine untergeordnete Rolle. Eine Zeitlang stellte man sich allerdings vor, daß aus Eiweiß stets zunächst Harnsäure entstehe, und diese in Harnstoff übergeführt werde. Man glaubte, beobachtet zu haben, daß bei verminderter Oxydation in den Geweben die Harnsäure auf Kosten des Harnstoffs vermehrt war. Vor allem schien für eine solche Annahme auch der Umstand zu sprechen, daß diejenigen Tiere, deren Stoffwechsel ein sehr langsamer ist, nämlich die Reptilien, in den Exkrementen fast nur Harnsäure ausscheiden. Im Widerspruch mit dieser Annahme steht nun allerdings die Tatsache, daß die Vögel, deren Stoffwechsel wir als einen äußerst raschen kennen, ebenfalls den wesentlichsten Teil des Stickstoffs ihrer Nahrung als Harnsäure ausscheiden. Heute ist die Frage nach der Harnsäurebildung im Säugetiertierorganismus und auch für die übrigen Wirbeltiere aufgeklärt. Sie ist von der des Harnstoffs in weiten Grenzen unabhängig. Wir werden später sehen, daß die Harnsäure bei den Säugetieren — im Gegensatz zu den Reptilien und Vögeln — wahrscheinlich in gar keinen direkten Beziehungen zum Eiweißstoffwechsel steht, sondern von den Nukleïnen abstammt. Wir werden dann im Zusammenhang die Konstitution der Harnsäure und der ihr verwandten Verbindungen erörtern und wollen hier nur soweit auf sie eingehen, als sie mit dem Eiweißstoffwechsel in Zusammenhang steht.

Direkte Beziehungen zwischen dem Eiweißabbau und der Harnsäureausscheidung bestehen unzweifelhaft bei denjenigen Organismen, bei denen der Hauptteil des gesamten zugeführten Stickstoffs als Harnsäure in den Ausscheidungen wieder erscheint. Dies ist der Fall bei den Vögeln und Reptilien. Bei diesen steht die Harnsäureausscheidung in einem ähnlichen Abhängigkeitsverhältnis von der Eiweißzufuhr wie bei den Säugetieren die Harnstoffausscheidung. Die Analogie zwischen der Harnsäure und dem Harnstoff erhält noch eine weitere Stütze durch den Nachweis, daß dieselben Stoffe, welche bei den Säugetieren eine Harnstoffvermehrung bewirken, beim Vogel eine Steigerung der Harnsäureausfuhr hervorrufen. So konnte *Knieriem*[1]) einen solchen Einfluß bei Verabreichung von Aminosäuren und *v. Schröder*[2]) nach Eingabe von Ammonsalzen nachweisen. Auch Harnstoff[3]) wirkt harnsäurevermehrend.

Einen weiteren Einblick in die Entstehung der Harnsäure bei den Vögeln erhielt *Minkowski*[4]) durch die Exstirpation der Leber bei Gänsen. Diese Tiere überleben diese Operation bis zu 20 Stunden weil bei ihnen

[1]) *W. v. Knieriem:* Über das Verhalten der im Säugetierkörper als Vorstufen des Harnstoffs erkannten Verbindungen im Organismus der Hühner. Zeitschr. f. Biol. **13**. 36. 1877.

[2]) *W. v. Schröder:* Über die Verwandlung des Ammoniaks in Harnsäure im Organismus der Hühner. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **2**. 228. 1878.

[3]) *H. Meyer:* Beitrag zur Kenntnis des Stoffwechsels im Organismus der Hühner. Inaug.-Diss. Königsberg 1877.

[4]) *O. Minkowski:* Über den Einfluß der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **21**. 89. 1886. — Über die Ursachen der Milchsäureausscheidung nach der Leberexstirpation. Ebenda. **31**. 214. 1893.

die Pfortader nicht die einzige Abflußstelle der Beckengefäße darstellt, sondern ein solcher auch durch die Vena communicans dargestellt wird. Die Stickstoffausscheidung war nach dieser Operation etwas vermindert. Die wesentlichste Veränderung betraf den Harnsäuregehalt des Harns. Bei normalen Gänsen werden mit der Harnsäure etwa 60—70% des gesamten Harnstickstoffs ausgeschieden, bei den entleberten hingegen nur 3—6%. An Stelle der Harnsäure war Ammoniak in großen Mengen im Harn erschienen. Zu gleicher Zeit fand *Minkowski* im Harn eine große Menge Fleischmilchsäure, während der Harn normaler Gänse keine solche enthält. Es fragt sich nun, in welchen Beziehungen das ausgeschiedene Ammoniak und die Milchsäure zur Harnsäurebildung stehen.

Es wäre denkbar, daß die gesteigerte Ammoniakbildung ein sekundärer, durch das Auftreten der Milchsäure hervorgerufener Prozeß ist. In der Tat wissen wir, daß der tierische Organismus im Ammoniak ein wertvolles Hilfsmittel hat, um sich vor Säuren zu schützen. Ein vermehrtes Auftreten von Ammoniak im Harn ist sehr oft ein direktes Kennzeichen einer vermehrten Säurebildung im Organismus. Daß in der Tat das Auftreten von Milchsäure zum nicht geringen Teil die vermehrte Ammoniakbildung hervorrief, geht daraus hervor, daß durch Zufuhr von Alkali die Ammoniakmenge des Harns bedeutend herabgedrückt werden konnte.[1]) Ein Teil des Ammoniak ist auf jeden Fall als Neutralisationsammoniak aufzufassen.

Die Milchsäureausscheidung ist von *Hoppe-Seyler*[2]) auf eine durch die Operation bedingte Herabsetzung der Oxydationen in den Geweben zurückgeführt worden. Daß bei Sauerstoffmangel Milchsäure auftreten kann, ist bekannt. *Minkowski*[3]) hat diesen Einwand dadurch widerlegt, daß er zeigen konnte, daß nicht allein die Totalexstirpation der Leber zur Milchsäureausscheidung führt, sondern auch die Unterbindung der Gefäße der Leber allein. Es tritt erst in dem Momente Milchsäure im Harn auf, wenn der letzte Ast der Leberarterie abgebunden ist. Wenn nur ein Ast derselben noch frei ist, wird keine Milchsäure gebildet.

Daß in der Tat das Auftreten von Milchsäure nach der Leberexstirpation auf eine Störung in der Bildung von Harnsäure zurückzuführen ist, haben namentlich *Kowalewski* und *Salaskin*[4]) gezeigt. Sie konnten bei der Durchströmung der Vogelleber mit Ammoniumlaktat Harnsäurebildung nachweisen. Ferner ergaben sich Beziehungen zwischen der Milchsäure und der Harnsäurebildung aus den Versuchen von *Hugo Wiener*.[5]) Er

[1]) *S. Lang:* Über die Stickstoffausscheidung nach Leberexstirpation. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **32**. 320. 1901.

[2]) *F. Hoppe-Seyler:* Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels bei Sauerstoffmangel. Festschrift zu *Virchows* 70. Geburtstag. 70. 1891. — Vgl. auch *Araki:* l. c.

[3]) *O. Minkowski:* Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **31**. 214. 1893. l. c.

[4]) *Katharina Kowalewski* und *S. Salaskin:* Über die Bildung der Harnsäure in der Leber der Vögel. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **33**. 210. 1901.

[5]) *Hugo Wiener:* Über Zersetzung und Bildung der Harnsäure im Tierkörper. Verhandl. d. XVII. Kongresses für innere Medizin. S. 622. 1899, und Archiv f. experim.

fütterte Vögel mit Milchsäure und Harnstoff und fand Harnsäurevermehrung.

Um einen Einblick in die Beziehungen der Milchsäure zu der Harnsäurebildung zu erhalten, müssen wir kurz auf die Konstitution der Harnsäure eingehen. Sie ist ein 2, 6, 8-Trioxypurin:

```
    HN—C=O
    |  |
 O=C   C—NH\
    |  ||    >CO
    HN—C—NH/
```

Horbaczewski erhielt sie synthetisch durch Zusammenschmelzen von Harnstoff und Glykokoll und ferner durch Erhitzen von Trichlormilchsäureamid mit überschüssigem Harnstoff. Bei starkem Erhitzen zersetzt sich die Harnsäure unter Bildung von Harnstoff, Cyanwasserstoff, Cyanursäure und Ammoniak. Erhitzt man Harnsäure mit konzentrierter Salzsäure im zugeschmolzenen Rohr auf 170° C, so zerfällt sie in Glykokoll, Kohlensäure und Ammoniak. *Strecker*[1]), dem wir diese Beobachtung verdanken, verglich die Harnsäurebildung aus den Komponenten Glykokoll und Cyansäure mit der der Hippursäurebildung aus Glykokoll und Benzoësäure.

Wir sehen aus diesen Daten, daß eine Bildung von Harnsäure aus Milchsäure und Ammoniak resp. Harnstoff sehr wohl möglich ist. Der Standpunkt, daß die Harnsäure ein direktes Abbauprodukt der Proteïne ist, ist längst verlassen. Harnsäure, welche ihren Stickstoff aus Eiweiß bezieht, kann nur synthetisch sich bilden. Wir wollen schon an dieser Stelle auf die weitgehende Analogie zwischen der Harnsäurebildung und der Harnstoffbildung hinweisen. Bei beiden läßt sich nachweisen, daß Ammoniak direkt oder indirekt eine Rolle spielt und ebenso bei beiden in gewissem Sinne eine Säure — Kohlensäure, Milchsäure —. Das Ammoniak dürfte in beiden Fällen denselben Ursprung haben und wird sich vom Eiweiß resp. seinen Spaltprodukten ableiten. Auch der Organismus der Reptilien und Vögel vermag offenbar zu desamidieren. Das beweist vor allem auch die massenhafte Produktion von Milchsäure. Sie kann verschiedener Herkunft sein. Es kommen die Kohlehydrate in Betracht, gewiß jedoch auch die Aminosäuren. Wir kennen solche, die sehr nahe Beziehungen zu der Milchsäure haben. Es sei in erster Linie an das Alanin erinnert:

```
CH3              CH3           CH2.OH        CH2SH
|                |             |             |
CHNH2  ——→       CHOH          CHNH2         CHNH2
|                |             |             |
COOH             COOH          COOH          COOH
Alanin           Milchsäure    Serin         Cysteïn.
```

Path. u. Pharmak. 42. 375. 1899. — Über synthetische Bildung der Harnsäure im Tierkörper. Verhandl. d. XIX. Kongresses für innere Medizin. S. 383. 1901, und *Hofmeisters* Beiträge. 2. 42. 1902. — Vgl. bezüglich weiterer Literaturangaben über die Harnsäure und ihre Entstehung: *Hugo Wiener:* Die Harnsäure. Ergebnisse der Physiologie (Asher & Spiro). Jg. 1. I. S. 555. 1902.

[1]) *A. Strecker:* Bildung von Glykokoll aus Harnsäure. *Liebigs* Annalen. **146**. 142. 1868.

Auch das Serin und das Cysteïn lassen Beziehungen zur Milchsäurebildung vermuten. Wir können uns auch aus Leucin Milchsäure entstanden denken, wenn wir annehmen, daß seine Kohlenstoffkette in der Mitte gespalten wird:

$$
\begin{array}{l}
CH_3\ CH_3 \\
\quad \diagdown\ \diagup \\
\quad CH \\
\cdots\cdots\cdots\cdots \\
\quad CH_2 \\
\quad | \\
\quad CHNH_2 \longrightarrow \text{Alanin.} \\
\quad | \\
\quad COOH
\end{array}
$$

Leucin

Wir können somit alle Bausteine der Harnsäure sehr wohl direkt aus dem Eiweiß ableiten. Es soll damit natürlich nicht gesagt sein, daß die Milchsäure nicht auch aus anderen Quellen herstammen kann.

Man könnte daran denken, aus der Harnsäurebildung einen Rückschluß auf die Entstehung des Harnstoffs zu ziehen. Man erkennt jedoch ohne weiteres, daß auch die Harnsäurebildung manche Erklärungsmöglichkeiten in sich schließt. Wir können ohne weiteres alle bei der Harnstoffbildung erwähnten Theorien auch auf die Harnsäurebildung übertragen. Es ist möglich, daß auch hier die Synthese unter Wasseraustritt die Hauptrolle spielt, es ist aber auch denkbar, daß die oxydative Synthese in Betracht kommt. Es ist nicht unmöglich, daß die Harnstoffbildung als ein Teil der Harnsäuresynthese aufzufassen ist.

Einen Einblick in diese Verhältnisse geben vielleicht die folgenden Versuche *Wieners*. Er fand, daß Tartronsäure $\begin{array}{l} COOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ COOH \end{array}$ und ihr Ureïd, die Dialursäure $\begin{array}{ll} NH-CO \\ |\quad\ \ | \\ CO\ \ CHOH \\ |\quad\ \ | \\ NH-CO \end{array}$ sehr leicht in Harnsäure übergehen, und zwar ließ sich dieser Nachweis auch erbringen, wenn isolierte Organe verwendet wurden. *Wiener* stellt sich nach diesem Ergebnis vor, daß die Harnsäuresynthese zunächst von der Milchsäure $\begin{array}{l} CH_3 \\ | \\ CHOH \\ | \\ COOH \end{array}$ zur Tartronsäure $\begin{array}{l} COOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ COOH \end{array}$ und von dieser zur Dialursäure $\begin{array}{ll} NH-CO \\ |\quad\ \ | \\ CO\ \ CHOH \\ |\quad\ \ | \\ NH-CO \end{array}$ führt, und schließlich unter

Anlagerung von einem Harnstoffreste Harnsäure

```
NH—CO
|    |
CO   C—NH\
|    ||    >CO  entsteht.
NH — C — NH/
```

Man müßte also annehmen, daß das Wesentliche in der Störung der Harnsäuresynthese nach der Entfernung der Leber der Wegfall der Oxydation der Milchsäure zur Tartronsäure ist und offenbar auch die fehlende Harnstoffbildung.

Es ist klar, daß wir noch nicht berechtigt sind anzunehmen, daß die Harnsäurebildung nun auch normalerweise so vor sich geht. Jedenfalls geben die *Wiener*schen Versuche uns die Richtung an, in der sich die Synthese vollziehen könnte. *Wiener* vertritt auch die Ansicht, daß der Organismus des Menschen und der Säugetiere wenigstens einen Teil seiner Harnsäure synthetisch aufbaut und erblickt zwischen dem Eiweißstoffwechsel und besonders in der Bildung der Endprodukte der Vögel und Reptilien keinen prinzipiellen Unterschied zwischen letzteren und den ersteren. Der Unterschied ist vielmehr nur ein quantitativer. Auch die Vögel und Reptilien erzeugen Harnstoff, nur tritt er bei ihnen an Menge weit hinter die der Harnsäure zurück. Beim Menschen und Säugetier prävaliert umgekehrt der Harnstoff. Es läßt sich nicht leugnen, daß eine derartige Auffassung viel für sich hat. Wir sehen nirgends in der Tierreihe scharfe Abgrenzungen und speziell nicht bei Vorgängen, die sich so sehr entsprechen, wie die Stoffwechselprozesse. Es muß jedoch nach unseren jetzigen Kenntnissen die synthetische Harnsäurebildung, wie wir bald sehen werden, bei den Säugetieren sehr in den Hintergrund treten. Wenn eine solche statthat, macht die Menge der so entstandenen Harnsäure gegenüber der aus anderer Quelle stammenden nur einen sehr kleinen Bruchteil aus. Es ist von *Wiener* versucht worden, auch beim Säugetier die synthetische Harnsäurebildung zu beweisen. Seinen Versuchen ist jedoch widersprochen worden.[1]) Die Harnsäuresynthese im Säugetierorganismus darf einstweilen als nicht mit Sicherheit erwiesen gelten.

Es fragt sich nun, in welchen Organen die Harnsäurebildung vor sich geht. Bei den Vögeln scheint die Leber eine sehr wichtige Rolle in dieser Hinsicht zu spielen. *v. Schröder*[2]) exstirpierte Hühnern die Nieren und konnte die so operierten Tiere 5—10 Stunden am Leben erhalten. Nach Eintritt des Todes untersuchte *Schröder* das Blut und die Organe auf Harnsäure und konnte nachweisen, daß eine ganz beträchtliche Harnsäureansammlung stattgefunden hatte. Jedenfalls war die Harnsäurebildung auch nach Exstirpation der Nieren weiter erfolgt. Ganz ebenso verhalten sich

---

[1]) Vgl. *Richard Burian:* Über die oxydative und die vermeintliche synthetische Bildung der Harnsäure im Rinderleberauszug. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **43**. 497. 1905.

[2]) *v. Schröder:* Über die Bildungsstätte der Harnsäure im Organismus. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1880**. 113. Suppl.-Bd.

die Schlangen, auch bei ihnen geht nach Entfernung der Nieren die Harnsäurebildung vor sich. Es scheint somit, daß den Nieren keine große oder vielleicht auch gar keine Bedeutung in diesem Prozessse zukommt. Diese Feststellung war um so wichtiger, weil es lange Zeit als feststehend galt, daß die Nieren die wichtigsten Bildungsstätten der Harnsäure seien. Man hatte dies aus der Art der Verteilung der Harnsäure nach der Ureterenunterbindung geschlossen.

Die beiden bis jetzt besprochenen Stoffwechselprodukte des Eiweiß beziehen sich auf das gesamte Eiweiß und alle seine Spaltprodukte. In diese Gruppe hinein gehört auch das Ammoniak, das sich in sehr wechselnden Mengen im Harn vorfindet. Früher nahm man allgemein an, daß eine vermehrte Ammoniakausscheidung der Ausdruck einer Insuffizienz der Harnstoffbildung sei. Erst allmählich ging man deren Ursache genauer nach und entdeckte, daß die Ammoniakvermehrung nicht für sich besteht und nicht das Primäre ist, sondern durch eine vermehrte Säurebildung hervorgerufen wird So ist auch beim Diabetiker mit dem Auftreten von Azetessigsäure und der β-Oxybuttersäure eine vermehrte Ammoniakausscheidung verknüpft. *Fr. Walter*[1]) konnte ferner zeigen, daß beim Menschen und bei Hunden durch Salzsäureeingabe die Ausscheidung von Ammoniak gesteigert wird. In neuerer Zeit haben vor allem *Alfred Schittenhelm* und *A. Katzenstein*[2]) darauf aufmerksam gemacht, daß unter normalen Verhältnissen die im Harn auftretende Ammoniakmenge in ganz bestimmten Beziehungen zum gesamten Harnstickstoff steht. Sie steigt und fällt mit der Eiweißzufuhr, so daß das relative Verhältnis von Ammoniak- und Gesamtstickstoff in engen Grenzen gleich bleibt. Durch Eingabe von Harnstoff oder von Ammoniumkarbonat läßt sich die Ausscheidungsgröße des Ammoniaks nicht beeinflussen. Es ist nun von Interesse, daß nicht nur die Steigerung der Eiweißzufuhr eine Zunahme der Ammoniakausscheidung nach sich zieht, sondern auch die Zufuhr von freien Aminosäuren, wie von Glykokoll und Alanin. Von Bedeutung ist es, daß durch Zusatz von kohlensaurem Ammon die Ammoniakbildung stark herabgesetzt werden konnte, so daß jetzt das Verhältnis von Ammoniakstickstoff zu Gesamtstickstoff im Harn ganz bedeutend niedriger war als unter normalen Verhältnissen. Wir können uns nicht wohl denken, daß die genannten Aminosäuren an und für sich eine Acidosis bedingen, dagegen wäre es immerhin denkbar, daß der *Siegfried*sche Befund, daß die Aminosäuren Kohlensäure binden können unter Bildung von Karbaminsäuren, hier zum Ausdruck kommt. Anderenteils gibt uns diese offenbar intermediäre Acidosis einen Hinweis auf die Art des Abbaues der Eiweißspaltprodukte in den Geweben. Es scheint uns nicht unwahrscheinlich, daß vorübergehend nach erfolgter Ammoniakabspaltung Säuren sich bilden, die diese Steigung der

[1]) *Fr. Walter:* l. c.

[2]) *Alfred Schittenhelm* und *A. Katzenstein:* Über die Beziehungen des Ammoniaks zum Gesamtstickstoff im Urin. Archiv. f. exp. Path. u. Therapie. 2. 541. 1905.

Ammoniakbildung veranlassen. Vorläufig sind unsere Kenntnisse des intermediären Eiweißstoffwechsels so gering, daß wir in diese Verhältnisse keinen Einblick haben.

Wir kommmen nun zur Besprechung von Endprodukten des Eiweißstoffwechsels, welche insofern eine Sonderstellung gegenüber den jetzt besprochenen einnehmen, als sie sich nicht von der Gesamtheit der Eiweißabbauprodukte ableiten, sondern sich auf ganz bestimmte Aminosäuren zurückführen lassen. Hierher gehört die Hippursäure. Sie ist schon von *Liebig* im Pferdeharn aufgefunden worden. Ihre Bildungsweise war schon *Keller* und *Wöhler*[1]) bekannt. Diese Autoren hatten beobachtet, daß per os eingeführte Benzoësäure weder als solche im Harn wieder erscheint, noch sich Abbauprodukte nachweisen lassen, die zu ihr in Beziehung stehen. Dagegen fanden *Keller* und *Wöhler* eine bedeutende Zunahme der Hippursäure. Ihre Entstehungsart geht sofort klar aus ihrer Konstitution hervor. Sie zerfällt beim Kochen mit starken Mineralsäuren oder mit Alkalien unter Wasseraufnahme in Benzoësäure und Glykokoll:

$$\underbrace{C_6H_5 . CO . NH . CH_2 . COOH}_{\text{Hippursäure}} + H_2O = \underbrace{C_6H_5COOH}_{\text{Benzoësäure}} + \underbrace{NH_2 . CH_2 . COOH}_{\text{Glykokoll.}}$$

Sie läßt sich synthetisch aus Benzamid und Monochloressigsäure gewinnen:

$$\underbrace{C_6H_5 . CONH_2}_{\text{Benzamid}} + \underbrace{Cl . CH_2 . COOH}_{\text{Monochloressigsäure}} = \underbrace{C_6H_5 . CO . NH . CH_2 . COOH}_{\text{Hippursäure}} + HCl .$$

Ferner entsteht sie, wenn man Glykokoll und Benzoësäure im eingeschlossenen Rohr 1—2 Stunden auf 160° erhitzt.

Die Beobachtung, daß Benzoësäure an Glykokoll gekuppelt im Harn wieder erscheint, ist seit *Keller* und *Wöhler* sowohl bei ihrer Einführung per os, als auch bei subkutaner Verabreichung durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt worden. Heute wissen wir, daß diese Synthese, die seinerzeit als der erste nachgewiesene synthetische Prozeß im tierischen Organismus großes Aufsehen erregte, nicht vereinzelt dasteht. Das Glykokoll paart sich mit manchen anderen Verbindungen. So sah *Rudolf Cohn*[2]) in dem Organismus von Kaninchen und Hunden eingeführte Naphtoësäuren als Naphtursäuren im Harn wieder erscheinen. Ihre Bildung ist genau der der Hippursäure analog.

$$\underbrace{C_{10}H_7COOH}_{\text{Naphtoësäure}} + \underbrace{NH_2 . CH_2 . COOH}_{\text{Glykokoll}} = \underbrace{C_{10}H_7CO . HNCH_2 . COOH}_{\text{Naphtursäure}} + H_2O$$

---

[1]) *Wilh. Keller* (und *Wöhler*): Über Verwandlung der Benzoësäure in Hippursäure. *Liebigs* Annalen. **43**. 108. 1842. — *F. Wöhler* und *F. Frerichs*: Über die Veränderungen, welche namentlich organische Stoffe bei ihrem Übergang in den Harn erleiden. Ebenda. **65**. 335. 1848. — Eine ausführliche Zusammenstellung der Literatur über die Hippursäuresynthese findet sich bei *Wilhelm Wiechowski*: Die Gesetze der Hippursäuresynthese. *Hofmeisters* Beiträge. **7**. 204. 1905.

[2]) *Rudolf Cohn*: Über das Verhalten einiger Pyridin- und Naphtalinderivate im tierischen Stoffwechsel. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **18**. 112 (119). 1894.

Ebenso wird auch Salizylsäure mit Glykokoll[1]) gepaart. Es entsteht Oxyhippursäure:

$$\underbrace{OH.C_6H_4.COOH}_{\text{Salizylsäure}} + \underbrace{H_2N.CH_2.COOH}_{\text{Glykokoll}} = \underbrace{OH.C_6H_4.CO.HN.CH_2.COOH}_{\text{Oxyhippursäure.}} + H_2O$$

Von Interesse ist auch, daß alkylierte Benzoësäuren, wie z. B. die Toluylsäure[2]), an Glykokoll gekuppelt werden und dann als alkylierte Hippursäure zur Ausscheidung gelangen.

$$\underbrace{CH_3 . C_6H_4 . COOH}_{\text{Toluylsäure}} + \underbrace{NH_2 . CH_2 . COOH}_{\text{Glykokoll}} =$$
$$= \underbrace{CH_3 . C_6H_4 . CO . NH . CH_2 . COOH}_{\text{Tolursäure}} + H_2O.$$

Ein entsprechendes Beispiel liefert auch die Phenylessigsäure, welche als Phenazetursäure[3]) im Harn auftritt:

$$\underbrace{C_6H_5 . CH_2 . COOH}_{\text{Phenylessigsäure}} + \underbrace{NH_2 . CH_2 .COOH}_{\text{Glykokoll}} =$$
$$= \underbrace{C_6 . H_5 . CH_2 . CO . NH . CH_2 COOH}_{\text{Phenazetursäure}} + H_2O.$$

Wir haben schon bei der Besprechung der Glukuronsäure, welche im tierischen Organismus eine ganz analoge Rolle spielt, wie das Glykokoll, gesehen, daß die Zellen Stoffe, welche an und für sich zur Kuppelung nicht geeignet sind, teils durch Oxydation, teils auch durch Reduktion und unter Umständen auch durch Kombination beider Prozesse vorbereitet. So wird Toluol[2]) zunächst in Benzoësäure übergeführt und dann mit Glykokoll gekuppelt, ganz ebenso verhalten sich Äthyl- und Propylbenzol.[4]) Ganz ebenso wird Xylol zu Toluylsäure oxydiert. Von Interesse ist auch die Oxydation von Aldehyden zu Säuren; als ein solches Beispiel sei die Überführung von Nitrobenzaldehyd in Nitrobenzoësäure und die nun erfolgende Bildung von Nitrohippursäure[5]) angeführt:

---

[1]) *Bertagnini:* Über das Verhalten einiger Säuren im tierischen Organismus. *Liebigs* Annalen. **97**. 248. 1856, und *E. Baumann* und *E. Herter:* Über die Synthese von Ätherschwefelsäure und das Verhalten einiger aromatischer Substanzen im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1. 244 (253). 1877/78.

[2]) *Schultzen* und *Naunyn: Du Bois'* Archiv. **1867**. 352.

[3]) *E.* u. *H. Salkowski:* Über das Verhalten der aus dem Eiweiß durch Fäulnis entstehenden aromatischen Säuren im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **7**. 161. 1882/83. — *E. Salkowski:* Über das Vorkommen der Phenazetursäure im Harn und die Entstehung der aromatischen Substanzen bei Herbivoren. Zeitschrift f. physiol. Chemie. **9**. 229. 1885.

[4]) *M. Nencki* und *P. Giacosa:* Über die Oxydation der aromatischen Kohlenwasserstoffe im Tierkörper. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. **4**. 325. 1880.

[5]) *Rudolf Cohn:* Über das Auftreten azetylierter Verbindungen nach Darreichung von Aldehyden. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **17**. 274 (292). 1893.

$$\underbrace{NO_2 . C_6H_4 . CHO}_{\text{Nitrobenzaldehyd}} + O = \underbrace{NO_2 . C_6H_4 . COOH}_{\text{Nitrobenzoësäure}}.$$

$$\underbrace{NO_2 . C_6H_4 . COOH}_{\text{Nitrobenzoësäure}} + \underbrace{NH_2 . CH_2 . COOH}_{\text{Glykokoll}} =$$

$$= \underbrace{NO_2 . C_6H_4 . CO . NH . CH_2 . COOH}_{\text{Nitrohippursäure}} + H_2O.$$

Von besonderem Interesse ist die Überführung von Benzamid[1]) in Hippursäure, denn hier muß unter Wasseraufnahme zunächst Benzoësäure gebildet werden:

$$\underbrace{C_6H_5 . CONH_2}_{\text{Benzamid}} + H_2O = \underbrace{C_6H_5 . COOH}_{\text{Benzoësäure}} + NH_3.$$

Die Fähigkeit des Organismus, Verbindungen mit Glykokoll zu kuppeln, erstreckt sich nicht nur auf die Benzoësäure und ihre Derivate, sondern auch auf Karbonsäuren des Furan-, Thiophen- und Pyridinkerns. So wird aus Thiophenaldehyd[2]) zunächst Thiophensäure gebildet, und diese mit Glykokoll in die Thiophenursäure verwandelt:

$$\underbrace{C_4H_3S . CHO}_{\text{Thiophenaldehyd}} + O = \underbrace{C_4H_3S . COOH}_{\text{Thiophensäure}}; \; C_4H_3S . COOH + NH_2 . CH_2COOH =$$

$$= \underbrace{C_4H_3S . CO . NHCH_2COOH}_{\text{Thiophenursäure}} + H_2O.$$

Die Verfolgung des Verhaltens derartiger Verbindungen im Organismus hat in mehr als einer Hinsicht großes Interesse. Wir erhalten durch diese Untersuchungen einen klaren Einblick in die Leistungen der tierischen Zelle. Wir sehen sie mit der größten Leichtigkeit Oxydations- und auch Reduktionsprozesse ausführen, Wasser abspalten und Wasser anlagern, je nachdem die Umstände es verlangen.

Es fragt sich, woher der tierische Organismus das zu der Synthese dieser Glykokollpaarlinge notwendige Glykokoll hernimmt. Wir haben gesehen, daß diese Aminosäure sich unter den Spaltungsprodukten vieler Eiweißkörper befindet. Es ist nicht zu bezweifeln, daß die tierische Zelle das zur genannten Kuppelung notwendige Glykokoll beim Abbau der Proteïne gewinnt. Wir können aus dem Umstande, daß die künstliche Zuführung von Benzoësäure und ähnlichen Verbindungen zur Paarung mit Glykokoll führt, bestimmte Schlüsse auf den Eiweißabbau in den Geweben

---

[1]) *Leon v. Nencki:* Über das Verhalten einiger aromatischer Verbindungen im Tierkörper. Archiv für experim. Path. u. Pharmak. **1**. 420. 1873.

[2]) *Rudolf Cohn:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **17**. 281. 1893. — Vgl. *Emil Fromm*: Die chemischen Schutzmittel des Tierkörpers bei Vergiftungen. Karl J. Trübner. Straßburg 1903. S. 14 ff. und in *Marceli Nencki* Opera omnia die zahlreichen dieses Gebiet berührenden Untersuchungen. (Vieweg & Sohn, Braunschweig 1905.)

ziehen. Es scheint kaum noch zweifelhaft, daß dieser auch über die Aminosäuren führt. Das gebildete Glykokoll wird gewöhnlich weiter zu Harnstoff abgebaut, ist dagegen z. B. Benzoësäure in den Geweben vorhanden, so wird das intermediär entstandene Glykokoll dem weiteren Stoffwechsel entzogen. Wir haben bereits gesehen, daß es gelingt, auf ganz ähnliche Weise andere Spaltstücke des Eiweiß zu fassen So kann man bei Vögeln durch Eingabe von Benzoësäure Ornithin gewissermaßen abfangen. Bei diesen erscheint bekanntlich nicht Hippursäure im Harn, sondern Ornithursäure, die Dibenzoylverbindung des Ornithins. Beim Hunde kann man, wie wir auch schon erörtert haben, Cystin mit Hilfe von Brombenzol fixieren und vor der weiteren Verbrennung schützen. All diese Befunde sprechen sehr dafür, daß der Eiweißabbau in den Geweben in ganz analoger Weise erfolgt wie derjenige der Fette und Kohlehydrate. Auch das Glykogen wird zunächst in seine Bausteine zerlegt und dann verbrannt und ebenso die Fettstoffe.

Man könnte die Frage aufwerfen, ob in der Tat das durch die eingeführte Benzoësäure dem Körper entzogene Glykokoll sich ohne weiteres direkt aus der Menge des umgesetzten Eiweiß ableiten läßt. Einen Aufschluß über diese Beziehungen müssen Versuche geben, in denen durch gesteigerte Benzoësäurezufuhr die Hippursäureausscheidung in die Höhe getrieben und zugleich die Eiweißzersetzung mitverfolgt wird. Derartige Versuche sind auch ausgeführt worden[1]), und es scheint aus ihnen hervorzugehen, daß mehr Glykokoll ausgeschieden wird, als sich aus dem zersetzten Eiweiß herleiten läßt. Derartige Schlüsse sind mit großer Vorsicht aufzunehmen, weil uns eine genaue Kenntnis der beim intermediären Stoffwechsel abgebauten Eiweißkörper fehlt. Immerhin müssen wir mit der Möglichkeit rechnen, daß die tierische Zelle Glykokoll auch aus anderen Aminosäuren bilden kann. Wir haben bereits einer auffallenden Erscheinung nach dieser Richtung gedacht, indem wir darauf hinwiesen, daß es nicht gelingt, die Zusammensetzung der Serumeiweißkörper an einzelnen Aminosäuren durch Verfütterung eines Proteïns, das die eine Aminosäure in extrem großer Menge enthält, zu ändern.[2]) Im gegebenen Falle waren aus Gliadin offenbar die „normal“ zusammengesetzten Serumeiweißkörper hervorgegangen. Ein Blick auf die folgende Zusammenstellung zeigt, welche Umwandlungen sich hierbei vollzogen haben müssen. Wir wollen, um Mißverständnissen vorzubeugen, betonen, daß unsere Betrachtungsweise eine natürlich nur sehr oberflächliche und rohe ist. Wir können nur die Mengen der Spaltprodukte vergleichen. Später wird man unzweifelhaft auch die Konfiguration und sterische Betrachtungsweisen zur Beurteilung derartiger Umsetzungen mit heranziehen.

---

[1]) Vgl. *W. Wiechowski:* l. c. und *Rudolf Cohn:* Zur Frage der Glykokollbildung im tierischen Organismus. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. 53. 435. 1905.

[2]) *Emil Abderhalden* und *Franz Samuely:* l. c.

	100 Gewichtsteile Eiweiß enthalten:	
	Serumglobulin	Gliadin
Glykokoll	3·5	0·7
Alanin	2·2	2·7
Aminovaleriansäure	vorhanden	0·33
Leucin	18·7	6·0
Prolin	2·8	2·4
Phenylalanin	3·8	2·6
Glutaminsäure	**8·5**	**31·5**
Asparaginsäure	2·5	1·3
Tyrosin	2·5	2·4
Tryptophan	vorhanden	vorhanden

Wir müssen uns die Frage vorlegen, was aus der großen Glutaminsäuremenge geworden ist. Es ist wohl möglich, daß sie im Darm selbst direkt abgebaut wird. Vielleicht gibt uns diese Erscheinung einen Fingerzeig für die starke Ammoniakvermehrung im Pfortaderblut während der Verdauung. Wir können uns jedoch auch denken, daß die Glutaminsäure in andere Aminosäuren übergeführt und zur Eiweißsynthese verwendet wird. Ein bestimmtes Urteil können wir noch nicht fällen. Es ist aber wichtig, auf die Möglichkeit derartiger Transformationen hinzuweisen, weil man aus den beträchtlichen Glykokollmengen, die man durch Benzoësäure dem Organismus entziehen kann, den Schluß gezogen hat, daß der Abbau aller Aminosäuren zu Harnstoff auch normalerweise über das Glykokoll erfolge.[1]) Zu einer solchen Annahme sind wir durchaus nicht berechtigt. Es fehlen ihr alle Grundlagen. Es ist viel eher denkbar, daß der Organismus im gegebenen Falle seine glykokollreichsten Eiweißkörper angreift oder auch im Notfall Glykokoll aus anderen Aminosäuren hervorgehen läßt. Auch ist daran zu denken, daß Benzoësäure ein Zellgift ist und den Eiweißzerfall steigert und auch so zu einer direkten Glykokollvermehrung beiträgt. Wir müssen auch an eine andere Quelle des Glykokolls denken. Wir werden bald sehen, daß die tierischen Gewebe in ausgesprochenem Maße die Fähigkeit haben, Harnsäure zu zerstören. Man nimmt vielfach, allerdings ohne ganz einwandfreie Beweise zu haben, an, daß hierbei Glykokoll als Abbauprodukt entsteht. Beim Säugetier kann allerdings die auf diese Weise gebildete Menge dieser Aminosäure keine sehr große sein. Schließlich müssen wir auch der Möglichkeit gedenken, daß Glykokoll sich durch Synthese bilden kann, und zwar beispielsweise aus Ammoniak und Essigsäure. Bis jetzt ist allerdings ein derartiger Nachweis nicht geglückt.[2])

Übrigens wird bei der Einfuhr von Benzoësäure nicht die gesamte Menge in Hippursäure übergeführt. Ein Teil wird als solche ausgeschieden und ein Teil läßt sich nicht mehr nachweisen und wird offenbar in unbekannter Weise verändert.

---

[1]) *W. Wiechowski:* l. c.
[2]) *Rudolf Cohn:* Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. 53. 435. 1905. l. c.

Es fragt sich nun, in welchen Organen sich die Hippursäurebildung vollzieht. *G. v. Bunge* und *O. Schmiedeberg*[1]) untersuchten zunächst die Leber, und zwar bei Fröschen. Diese ertragen die Ausschaltung der Leber sehr gut und leben 3—4 Tage nach der Operation weiter. Sie bildeten nach Einbringung von Benzoësäure in den Rückenlymphsack stets Hippursäure und besonders reichlich dann, wenn zu gleicher Zeit auch Glykokoll verabreicht wurde. Ohne Eingabe von Benzoësäure ließ sich im Organismus des Frosches und seinen Ausscheidungen nie Hippursäure nachweisen. Die Leber ist somit beim Frosche nicht der einzige Ort, an dem die Kuppelung von Glykokoll und Benzoësäure stattfindet, vorausgesetzt, daß die Leber bei dieser Synthese überhaupt eine Rolle spielt.

In zweiter Linie prüften nun *Bunge* und *Schmiedeberg* die Nieren auf ihre Fähigkeit, Hippursäure aus Benzoësäure und Glykokoll zu bilden. Sie unterbanden Hunden die Gefäße der Nieren und brachten dann Glykokoll und Benzoësäure in den übrigen Körperkreislauf. Nach 3—4 Stunden wurden die Versuchstiere getötet, und das Blut und die Leber auf Hippursäure untersucht. Stets wurde nur Benzoësäure, niemals Hippursäure gefunden. Den exakten Beweis, daß tatsächlich die Niere beim Hunde der Ort der Hippursäuresynthese ist, erbrachten *Bunge* und *Schmiedeberg* durch den direkten Versuch. Sie schnitten einem eben getöteten Hunde die Nieren heraus und leiteten nun durch die Nierenarterie defibriniertes Blut, dem Glykokoll und Benzoësäure zugesetzt waren. Es floß durch die Nierenvene ab und wurde wieder der Nierenarterie zugeführt, und so die Durchleitung mehrere Stunden fortgesetzt. Es ließ sich nun stets im durchgeleiteten Blute Hippursäure nachweisen und ebenso in der Flüssigkeit, welche aus dem Ureter ausfloß. Zur Kontrolle wurde die andere Niere und ein Teil des zur künstlichen Blutzirkulation verwendeten Blutes vor der Durchleitung auf Hippursäure untersucht. In keinem Falle ließ sich solche nachweisen. Es hatte somit die überlebende Niere aus Glykokoll und Benzoësäure Hippursäure gebildet. Fügten die genannten Forscher dem Blute nur Benzoësäure, jedoch kein Glykokoll zu, so war die Menge der gebildeten Hippursäure eine nur geringe. Sie stieg sofort an, wenn Glykokoll mit durch die Niere geleitet wurde. Die Synthese erfolgte sowohl, wenn bei 37° gearbeitet wurde, als auch bei Zimmertemperatur.

Für das Zustandekommen der Hippursäuresynthese haben sich die roten Blutkörperchen und die lebenden Zellen der Niere als von großer Bedeutung erwiesen. Wird das Nierengewebe durch Zerhacken zerstört oder noch besser durch Zerreiben mit Glasstücken, so findet die Kuppelung von Glykokoll und Hippursäure anscheinend nicht mehr statt. Auch wenn die Niere auf —20° abgekühlt und bei 40° wieder aufgetaut worden war, bildete sie keine Hippursäure mehr aus den Komponenten. Ebensowenig gelang es, die Synthese zu bewirken, wenn statt Blut nur dessen Serum durch die Nieren geleitet wurde. Daß dem Sauerstoff eine wichtige Rolle

[1]) *G. v. Bunge* und *O. Schmiedeberg:* Über die Bildung der Hippursäure. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **6**. 233. 1877.

bei dieser Synthese zukommt, geht aus Versuchen von *Arthur Hoffmann*[1]) hervor. *Hoffmann* leitete Blut durch die Niere, in dem der Sauerstoff durch Kohlenoxyd verdrängt war, und erhielt keine Hippursäuresynthese. Es konnte den Nierenzellen auch durch Chinin die Fähigkeit genommen werden, Hippursäure zu bilden.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Synthese der Hippursäure aus Glykokoll und Benzoësäure unter Wasserabspaltung einem Ferment zuzuschreiben ist. Man hat auch versucht, ein solches zu isolieren. Einige neuere Versuche, in denen es — im Gegensatz zu früheren Versuchen — glückte, auch in zerhackter Niere die Hippursäuresynthese festzustellen, lassen hoffen[2]), daß es gelingen wird, die Kuppelung von Glykokoll und Benzoësäure auch ohne direkte Verwendung von Organen und von Zellen zu vollziehen.

Was den Ort der Hippursäurebildung im tierischen Organismus anbetrifft, so ist zu bemerken, daß das eben Angeführte nur für Hunde gilt. Frösche bilden auch nach der Exstirpation der Niere Hippursäure. Ebenso fand *Salomon*[3]) bei nephrektomierten Kaninchen nach Eingabe von Benzoësäure reichlich Hippursäure. Es ist möglich, daß beim Fleischfresser die Hippursäuresynthese eine lokalisiertere ist als beim Pflanzenfresser, weil bei ihm die Hippursäure unter normalen Verhältnissen nur in geringer Menge gebildet wird. Die Menge der vom Menschen pro Tag ausgeschiedenen Hippursäure beträgt im Mittel bei gewöhnlicher Kost 0·7 *g*. Sie kann nach reichlichem Genuß von Gemüse, Obst auf mehr als 2 *g* ansteigen.

Das Glykokoll ist nicht nur am Aufbau der eben besprochenen Hippursäure und dem der künstlich zugeführten Produkte beteiligt, sondern es findet sich auch als Paarling in der Glykocholsäure und der Glykocholeïnsäure. Beide zerfallen beim Sieden mit Säuren oder Alkalien ganz analog der Hippursäure in Glykokoll und Cholsäure respektive Choleïnsäure. Sie finden sich beide als Bestandteile der Galle.

Wir treffen neben diesen Säuren in der Galle der meisten Tiere noch eine schwefelhaltige Säure, die Taurocholsäure, die gleichfalls Beziehungen zu einem Spaltprodukt des Eiweiß hat, nämlich zum Cystin. Wird die Taurocholsäure mit Säuren oder Alkalien erhitzt, so zerfällt sie in Taurin und Cholsäure. Die Beziehungen des Taurins, das eine Aminoäthylsulfonsäure ist, zu dem Cystin respektive Cysteïn ergeben sich ohne weiteres aus den folgenden Formeln:

---

[1]) *A. Hoffmann:* Über die Hippursäurebildung in der Niere. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. 7. 233. 1877.

[2]) *Wilhelm Kochs:* Über eine Methode zur Bestimmung der Topographie des Chemismus im tierischen Körper. *Pflügers* Archiv. **20**. 64. 1879. — *M. R. Berminzone:* Die physiologische Hippursäuresynthese. Bolletino accad. med. di Genua. **16**. Nr. 1. 1901. — *E. Bashford* und *W. Cramer:* Über die Synthese der Hippursäure im Tierkörper. Zeitschrift f. physiol. Chemie. **35**. 224. 1902. — *J. E. Abelous* u. *H. Ribaut:* Sur l'existence d'un ferment soluble opérant la synthèse de l'acide hippurique aux dépens du glycocolle et de l'acide benzoïque. Compt. rend. de la Soc. biol. 9 Juin 1900.

[3]) *W. Salomon:* Über den Ort der Hippursäurebildung beim Pflanzenfresser. Zeitschrift f. physiol. Chemie. 3. 365. 1879.

$$\begin{array}{ccccc} CHSH & & CH_2 . SO_2OH & & CH_2 . SO_2OH \\ | & & | & & | \\ CH . NH_2 & \longrightarrow & CH . NH_2 & \longrightarrow & CH_2 . NH_2 \\ | & & | & & \\ COOH & & COOH & & \end{array}$$

Cysteïn Cysteïnsäure Taurin.

Es ist auch, wie wir schon erwähnten, *Friedmann* gelungen, Cysteïn über die Cysteïnsäure in Taurin überzuführen. Waren somit auf chemischem Wege die Beziehungen zwischen diesen beiden Verbindungen geknüpft, so wurde auch sehr bald durch das Tierexperiment die Abstammung des Taurins von Cysteïn recht wahrscheinlich gemacht. *v. Bergmann* [1]) fütterte Hunde, denen er eine komplette Gallenfistel angelegt hatte, mit Cysteïn und bestimmte die mit der Galle ausgeschiedene Taurocholsäure. Er konnte bei diesen Versuchen keine Zunahme des Schwefelgehaltes der Galle feststellen, wohl aber trat eine solche ein, wenn zu gleicher Zeit mit dem Cysteïn Natriumcholat, d. h. die andere Komponente der Taurocholsäure, zugeführt wurde. *Wohlgemuth* [2]) konnte diese Versuche bestätigen und zeigen, daß bei Kaninchen die Schwefelausscheidung der Galle und der Gehalt der Leber an Schwefel bei Eingabe von Cysteïn allein schon ansteigt.

Über das weitere Schicksal der Taurocholsäure, respektive des in ihr enthaltenen Taurins, ist nichts Genaues bekannt. *Salkowski* [3]) fand, daß nach Verabreichung von Taurin beim Menschen und bei Hunden im Urin teils unverändertes Taurin, teils ein substituierter Harnstoff

$$C\begin{cases} NH_2 \\ =O \\ N\begin{cases} H \\ CH_2—CH_2 . SO_3H \end{cases} \end{cases}$$

auftritt.

Bei Kaninchen erscheint fast der gesamte per os eingeführte Schwefel des Taurins als Schwefelsäure und unterschweflige Säure im Harn.

Beim Hund und beim Menschen konnte *E. Salkowski* nach Tauringabe keine gesteigerte Schwefelsäureausfuhr und keine unterschweflige Säure feststellen. Cystin vermehrt beim Menschen und bei Hunden [4]) nach seiner Einführung in den Stoffwechsel die Schwefelsäureausscheidung im Harn, und ebenso verhält sich das Kaninchen. Bei diesem finden sich stets auch unterschwefligsaure Salze. Wir wollen noch erwähnen, daß im Hunde- und Katzenharn auch Thioschwefelsäure beobachtet worden ist. Wie

---

[1]) *v. Bergmann:* Die Überführung von Cysteïn in Taurin im tierischen Organismus. *Hofmeisters* Beiträge. 4. 132. 1903.

[2]) *J. Wohlgemuth:* Über die Herkunft der schwefelhaltigen Stoffwechselprodukte im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 40. 81. 1903.

[3]) *E. Salkowski:* Über die Entstehung der Schwefelsäure und das Verhalten des Taurins im tierischen Organismus. *Virchows* Archiv. 58. S. 460. 1873.

[4]) Vgl. *E. Goldmann:* Über das Schicksal des Cystins und über die Entstehung der Schwefelsäure im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 9. 260. 1885. — *C. H. Rothera:* Experiments on cystin and its relation to sulphur metabolism. Journal of Physiol. 32. 175. 1905. — *L. Blum:* Über das Schicksal des Cystins im Tierkörper. *Hofmeisters* Beiträge. 5. 1. 1903.

neuerdings gezeigt wurde[1]), wird auch das in Form von Peptiden in den Stoffwechsel eingebrachte Cystin in anscheinend derselben Weise abgebaut, wie wenn Cystin allein verabreicht wird. Es ist nicht ohne Interesse, daß bei diesen Versuchen eine deutliche Steigerung des oxydierten Schwefels im Harn mit der Dauer des Versuches sich nachweisen ließ. Ein Teil des Schwefels wird stets in unoxydierter Form im Harn ausgeschieden. Dieser Teil wird auch als neutraler Schwefel bezeichnet. Seine Menge schwankt und steht zum Teil sicher in direkter Beziehung zum oxydierten Schwefel.

Es ist einstweilen nicht möglich, einen klaren Überblick über die Beziehungen der schwefelhaltigen Bestandteile des Urins zum Eiweiß, resp. dessen Spaltprodukten zu geben, weil wir bis jetzt noch nicht alle schwefelhaltigen Bausteine der Proteïnstoffe kennen. Wir können nur soviel als gesicherte Tatsache annehmen, daß der im Cystin dem tierischen Organismus zugeführte Schwefel zum größten Teil in oxydierter Form, und zwar als Schwefelsäure im Urin wiedererscheint. Es ist nicht daran zu zweifeln, daß auch beim normalen Eiweißabbau Cystin auftritt und dieses in gleicher Weise weiter verarbeitet wird, wie das künstlich zugeführte Cystin.

Ein eingehendes Studium ist vor allen Dingen der Schwefelsäure des Harnes zuteil geworden. Es zeigte sich bald, daß sie in verschiedener Weise gebunden ist. Fügt man zum Harn nach vorherigem Ansäuern eine Chlorbaryumlösung, so fällt sofort Baryumsulfat aus. Filtriert man diesen Niederschlag, so tritt im Filtrat nach dem Kochen mit Salzsäure bald wieder eine Trübung ein. *E. Baumann*[2]) klärte dieses Verhalten der Schwefelsäure des Harnes vollständig auf. Die zuerst fallende Schwefelsäure stammt von Sulfaten — schwefelsauren Salzen her. Die erst nach dem Erhitzen mit Salzsäure ausfallende dagegen ist auf Schwefelsäure zurückzuführen, die mit verschiedenen aromatischen Substanzen des Harnes in esterartiger Verbindung steht. Die Salzsäure spaltet diese aromatischen Verbindungen, auch Ätherschwefelsäuren genannt, in den aromatischen Paarling und die Schwefelsäure, und diese fällt nun mit Chlorbaryum. Die Ätherschwefelsäuren selbst bilden lösliche Barytsalze. Wir werden sehen, daß der Schwefelsäure in diesen Verbindungen eine ähnliche Rolle zukommt, wie wir sie für das Glykokoll und die Glukuronsäure kennen gelernt haben. Wir wollen hier noch erwähnen, daß nach den obigen Mitteilungen zu erwarten ist, daß auch nach der Fällung des in den Ätherschwefelsäuren gebundenen Schwefels noch Schwefelverbindungen in Lösung bleiben. Sie entsprechen dem neutralen Schwefel. Zu dessen Nachweis ist es nötig, zu oxydieren und ihn so gleichfalls in Schwefelsäure überzuführen und dann mit Baryt zu fällen. Wir können nach dem angegebenen Verfahren

---

[1]) *Emil Abderhalden* und *Franz Samuely:* Das Verhalten von Cystin, Dialanylcystin und Dileucylcystin im Organismus des Hundes. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 187. 1905.

[2]) *F. Baumann:* Über Sulfosäuren im Harn. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **9**. 54. 1876.

alle drei Arten von gebundenem Schwefel nebeneinander bestimmen. Die Feststellung der gesamten Schwefelausscheidung gibt neben der Bestimmung des gesamten Harnstickstoffes einen guten Einblick in den Verlauf des Eiweißabbaus.

Nicht unerwähnt lassen wollen wir, daß im Harn auch Sulfocyansäure oder Rhodanwasserstoffsäure, CNSH, vorkommt. Sie wurde von *Gscheidlen*[1]) beständig im Harn des Menschen, von Pferden, Rindern, Hunden, Katzen und Kaninchen aufgefunden. Beim Menschen sind von ihr im 24stündigen Harn 0·2—0·8 *g* nachgewiesen worden. Die Sulfocyansäure stammt aus dem Speichel und wird in den Speicheldrüsen gebildet. Durch Resorption gelangt sie in die Blutbahn. Werden sämtliche Ausführungsgänge der Speicheldrüsen durchschnitten und der Speichel direkt nach außen entleert, so verschwindet die Rhodanwasserstoffsäure im Harn. Ihre Herkunft und ihre Bedeutung sind noch nicht aufgeklärt.

[1]) *R. Gscheidlen:* Tageblatt der 47. Versammlung deutscher Naturf. und Ärzte in Breslau 1874.

Vorlesung XII.

Eiweißstoffe.

VI.

Stoffwechselendprodukte.

Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß im Darm stets mehr oder weniger ausgedehnte Fäulnisvorgänge stattfinden. Ein Teil der so gebildeten Produkte gelangt auch zur Resorption und zur Ausscheidung im Harn. Ein nur kleiner Teil dieser Verbindungen wird unverändert oder an Alkalien gebunden aus dem Körper entfernt. Der bei weitem größte Teil der aus Eiweiß resp. dessen Spaltprodukten durch Fäulnis hervorgegangenen Produkte erscheint in Form von gepaarten Verbindungen im Harn. Wie *Baumann*[1]) und *Brieger*[2]) nachgewiesen haben, handelt es sich in erster Linie um Ätherschwefelsäuren. Nur wenn nicht genug Schwefelsäure vorhanden ist, greift der Organismus in größerem Umfange auch zur Glukuronsäure. Eine geringe Menge derartiger gepaarter Glukuronsäureverbindungen scheint immer im Harn vorhanden zu sein. Es handelt sich hier in erster Linie um Abbauprodukte der aromatischen Bausteine des Eiweiß, und zwar hauptsächlich des Tyrosins und wahrscheinlich auch des Phenylalanins. Ferner spielt das Tryptophan nach dieser Richtung eine große Rolle. Wir haben gesehen, daß aus Tyrosin, der p-Oxy-

---

[1]) *E. Baumann:* Über Sulfosäuren im Harn. Berichte der Deutschen chem. Gesellschaft. **9.** 54. 1876. — Über Kresylschwefelsäure. Ebenda. **9.** 1389. 1876. — Über die Synthese der Ätherschwefelsäuren der Phenole. Ebenda. **9.** 1715. 1876. — Über die Bildung von Phenol bei der Fäulnis. Ebenda. **10.** 685. 1877. — Über Ätherschwefelsäuren der Phenole. Ebenda. **11.** 1907. 1878. — Vgl. ferner: Ebenda. **12.** 2166. 1879. — Über das Vorkommen von Brenzkatechin im Harn. *Pflügers* Archiv. **12.** 63. 1876. — Über gepaarte Schwefelsäuren im Harn. Ebenda. **12.** 69. 1876. — Über gepaarte Schwefelsäuren im Organismus. Ebenda. **13.** 285. 1876. Ferner Zeitschr. f. physiol. Chemie. **1.** 60. 1877/78. Ebenda. **2.** 335. 1878/79; ebenda. **3.** 250. 1879; ebenda. **4.** 304. 1880; ebenda. **10.** 123. 1886; ebenda. **17.** 511. 1893.

[2]) *E. Baumann* und *L. Brieger:* Über Indoxylschwefelsäure, das Indikan des Harns. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **3.** 254. 1879. — Vgl. auch *E. Baumann* und *C. Preusse:* Zur Kenntnis der Oxydation und Synthese im Tierkörper. Ebenda. **3.** 156. 1879.

phenylaminopropionsäure, nach erfolgter Ammoniakabspaltung p-Oxyphenylpropionsäure hervorgeht, und daß diese weiter durch Oxydation und Kohlensäureabspaltung schließlich bis zu p-Kresol und Phenol abgebaut wird. Aus Tryptophan gehen schließlich Skatol und Indol hervor.

Die wichtigsten derartigen gepaarten Schwefelsäuren sind die Phenol-, Kresol-, die Indoxyl- und Skatoxylschwefelsäure. Außer diesen findet sich im Menschenharn in kleinen Mengen und nicht ganz regelmäßig Brenzkatechinschwefelsäure. Übrigens sind noch nicht alle Ätherschwefelsäuren bekannt. Die Menge dieser Verbindungen ist speziell im Harn des Pferdes eine recht beträchtliche. Im Menschenharn treten sie dagegen an Menge hinter die anderen Schwefelverbindungen zurück. In 24 Stunden werden durchschnittlich 0·1—0·6 *g* ausgeschieden. Es lassen sich übrigens, wie die Erfahrung gelehrt hat, keine bestimmten Werte angeben. Sie schwanken ganz außerordentlich und sind natürlich von den Fäulnisvorgängen im Darme abhängig. Die Ausscheidung der Ätherschwefelsäuren läßt sich künstlich steigern, so durch Einführung von Phenol. Wird dieses in den tierischen Organismus eingeführt, so erscheint es als phenylschwefelsaures Kali im Harn.[1]) Seine Entstehung haben wir uns folgendermaßen zu denken:

$$\underbrace{C_6H_5OH}_{\text{Phenol}} + HO.SO_3K = \underbrace{C_6H_5.O.SO_3K}_{\text{Phenylschwefelsaures Kali}} + H_2O.$$

Wir wollen hier gleich erwähnen, daß nicht allein Körper phenolartiger Natur in dieser Weise zur Ausscheidung gelangen, sondern auch die Kresole, $CH_3.C_6H_4OH$, Thymol $C_3H_7(CH_3)C_6H_3.OH$, ferner auch die Dioxybenzole $C_6H_4(OH)_2$, Methylhydrochinon $CH_3.O.C_6H_4OH$, Orcin $CH_3.C_6H_3(OH)_2$, Pyrogallol $C_6H_3(OH)_3$, Tribromphenol $Br_3C_6H_2OH$, o-Nitrophenol $NO_2.C_6H_4.OH$, p-Amidophenol $NH_2.C_6H_4.OH$, Protokatechusäure $COOH.C_6H_3(OH)_2$, Tannin, Salicylamid, m- und p-Oxybenzoësäure.

Bevor wir auf die Besprechung der normalerweise im Harn auftretenden Ätherschwefelsäuren eingehen, wollen wir im Anschluß an die oben erwähnte, durch künstliche Zufuhr aromatischer Verbindungen hervorgerufene Bildung derselben noch kurz erwähnen, daß nicht nur die einfachen und die substituierten Phenole im Harn an Schwefelsäure gepaart auftreten, sondern auch Hydroxylderivate anderer ringförmig konstituierter Verbindungen. Es sei hier als Beispiel das Oxychinolinsulfat[2]) angeführt, das wenigstens zum Teil als Ätherschwefelsäure im Harn erscheint. Auch hier läßt sich die interessante Beobachtung machen, daß der Organismus Verbindungen, die an und für sich zur Kuppelung unge-

[1]) *E. Baumann* und *E. Herter:* Über das Verhalten der Phenole im Tierkörper. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **9**. 1747. 1876. — Über die Synthese von Ätherschwefelsäuren und das Verhalten einiger aromatischer Substanzen im Tierkörper. Ebenda. **1**. S. 244. 1877/78.

[2]) *Carl Brahm:* Über das Chinosol, sein Verhalten im Tierkörper und die Bildung gepaarter Glukoronsäuren. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **28**. 439. 1899.

eignet sind, zu dieser vorbereitet. So wird z. B. Benzol zunächst zu Phenol oxydiert und dann an Schwefelsäure gebunden. Wir werden bald sehen, daß auch Indol und Skatol zunächst zu Indoxyl und Skatoxyl oxydiert und dann gekuppelt werden:

$$\underbrace{NH:C_8H_6}_{\text{Indol}} + O = \underbrace{HN:C_8H_5OH.}_{\text{Indoxyl}}$$

$$\underbrace{NH:C_8H_5.OH}_{\text{Indoxyl}} + OH.SO_3K = \underbrace{NH:C_8H_5.O.SO_3K}_{\text{Indoxylschwefelsaures Kali}} + H_2O.$$

Es ist von Interesse, daß auch Verbindungen oxydiert werden, die an und für sich zur Kuppelung geeignet sind. So wird ein Teil des Phenols zu Hydrochinon oxydiert und erscheint dann als Hydrochinonschwefelsäure im Harn:

$$\underbrace{HO.C_6H_5}_{\text{Phenol}} + O = \underbrace{HO.C_6H_4.OH}_{\text{Hydrochinon}}$$

$$HO.C_6H_4.OH + HO.SO_3K = \underbrace{HO.C_6H_4.O.SO_3K}_{\text{Hydrochinonschwefelsaures Kali}} + H_2O.$$

Wir sehen aus diesen Versuchen ohne weiteres, daß die Bildung der Ätherschwefelsäuren abhängig ist von der Anwesenheit aromatischer Verbindungen, sei es, daß diese nun künstlich zugeführt werden, sei es, daß sie aus den Nahrungsstoffen selbst entstehen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß unter normalen Umständen alle an Schwefelsäure gepaarten Verbindungen als Produkte der Darmfäulnis aufzufassen sind. Es sind auch die Ätherschwefelsäuren direkt als Maß der im Darm sich vollziehenden Fäulnisvorgänge betrachtet worden. Wir wollen hier gleich erwähnen, daß ein richtiges Bild des Umfanges der im Darm stattfindenden Fäulnisprozesse aus der Bestimmung der Ätherschwefelsäuren allein nicht erhalten werden kann. Ihre Menge ist natürlich in erster Linie abhängig von derjenigen der resorbierten Fäulnisprodukte, und deren Resorption von der Dauer des Verweilens des Darminhalts im Darm. Durch Diarrhöe können dem Organismus größere Mengen der Fäulnisprodukte entzogen werden. Es müßten diese somit auch im Kot bestimmt werden. Hierzu kommt noch, daß nur ein Teil der Fäulnisprodukte den Organismus unverändert passiert. Führt man Indol oder Phenol in den tierischen Organismus ein, so wird ein Teil zerstört oder richtiger ausgedrückt, er läßt sich im Urin nicht nachweisen und ist offenbar in irgend einer Weise verändert.

Wir müssen auch in Betracht ziehen, daß nicht alle aromatischen Fäulnisprodukte in Form von gepaarten Schwefelsäuren in den Harn übergehen, sondern zum Teile als Salze, teils auch unverändert erscheinen. Wir müssen auch bedenken, daß die zur Paarung notwendige Schwefelsäure dem Eiweiß entstammt und ihre Menge nur eine beschränkte ist. Es ist wohl möglich, daß bei Verfütterung eines schwefelarmen Eiweißkörpers eine viel beträchtlichere Menge von Glukuronsäure für die Schwefel-

säure eintritt als unter anderen Verhältnissen. Andrerseits ist natürlich die Möglichkeit nicht zu leugnen, daß der Organismus durch Abbau schwefelreicherer Proteïne seiner eigenen Gewebe ein vorhandenes Schwefelsäuredefizit leicht decken kann, gerade so gut er in bestimmten Grenzen, soweit unsere Kenntnisse reichen, von der Glykokollzufuhr durch das Nahrungseiweiß bei der Hippursäurebildung unabhängig ist. Da jedoch die Vorräte an schwefelhaltigen Verbindungen im Organismus gewiß keine sehr großen sind, wird der tierische Organismus sehr bald auf die Glukuronsäure angewiesen sein, wenn die Menge der aromatischen Fäulnisprodukte ein gewisses Maß übersteigt. Die an Glukuronsäure gekuppelten Verbindungen entziehen sich natürlich bei der Bestimmung der Ätherschwefelsäuren unserem Nachweis.

Was die Bildung der Ätherschwefelsäuren anbetrifft, wollen wir noch bemerken, daß *Baumann* annahm, daß die aromatischen Substanzen sich mit dem Schwefelsäurerest der im Körper zirkulierenden Sulfate verbinden. Es ist in neuerer Zeit fraglich geworden, ob diese Vorstellung die richtige ist. *Tauber*[1]) gelang es nach reichlicher Phenolzufuhr nur durch Verabreichung von Sulfiten eine Vermehrung der Phenolschwefelsäure zu bewirken, während dies mit Sulfaten nicht möglich war. Es scheint somit, daß die Kuppelung dieser aromatischen Verbindungen mit dem schwefelhaltigen Paarling schon zu einer Zeit erfolgt, in der das schwefelhaltige Abbauprodukt noch nicht zu Schwefelsäure oxydiert ist. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die vollständige Oxydation zu Schwefelsäure erst nach der eingetretenen Paarung erfolgt. Wir wollen nicht versäumen, auf die Analogie hinzuweisen, die zwischen der Schwefelsäurepaarung und der Bildung gepaarter Glukuronsäuren besteht. Auch diese bildet sich offenbar sekundär, nachdem sich zunächst Traubenzucker mit dem zu paarenden Körper verbunden hat.[2])

Wir wollen jetzt zur Besprechung der an Schwefelsäure gekuppelten, von aromatischen Eiweißspaltprodukten abstammenden Verbindungen übergehen. Betrachten wir zunächst die Phenolschwefelsäure:

$$C_6H_5O.SO_2.OH$$

und die p-Kresolschwefelsäure:

$$C_6H_4\begin{cases}CH_3\\O.SO_2.OH.\end{cases}$$

Sie stammen beide aus derselben Quelle und werden auch stets zusammen bestimmt. Sie finden sich als Alkalisalze im Urin. Ihre Menge schwankt, wie sich voraussehen läßt, je nach der Intensität der Fäulnisvorgänge im Darm und der Größe der Resorption der entstehenden

---

[1]) *Tauber:* Studien über Entgiftungstherapie. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. 36. 197. 1895. — Vgl. auch Beiträge zur Kenntnis des Verhaltens des Phenols im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 2. 366. 1878/79 und: Das Verhalten der aromatischen Verbindungen im Organismus. Habilitationsschrift. 1878.

[2]) Vgl. Vorlesung II, S. 33.

Produkte. Die Muttersubstanz der Phenole ist das Tyrosin. Es wird, wie wir schon erwähnt haben, nicht alles in den Körper eingeführte Phenol als solches von Schwefelsäure gepaart im Harn ausgeschieden. Ein Teil wird anderweitig umgewandelt, wahrscheinlich verbrannt und ein Teil erscheint unter Umständen oxydiert als Hydrochinonschwefelsäure im Harn. Normalerweise läßt sich diese nicht nachweisen, wohl aber findet sich im Harn oft, wenn auch in geringer Menge, Brenzkatechinschwefelsäure. Brenzkatechin ist o-Dioxybenzol. Es ist noch nicht sichergestellt, ob diese Ätherschwefelsäure durch Oxydation von Phenol sich bildet, oder ob sie aus einem Bestandteil der Nahrung stammt, der mit den Proteïnen in keinem direkten Zusammenhang steht.

Es liegen Angaben vor, daß die Brenzkatechinschwefelsäure bei ausschließlicher Fleischkost nicht entsteht, wohl aber bei Pflanzenkost. Es ist vermutet worden, daß die Protokatechusäure die Muttersubstanz der genannten Ätherschwefelsäure ist.

Wir wollen hier im Anschluß an die Phenol- und Kresolschwefelsäure die übrigen Abbauprodukte des Tyrosins besprechen, die im Urin beobachtet worden sind. Sie sind zum Teil als Zwischenprodukte beim Abbau des Tyrosins zu Phenol aufzufassen. So sind im Harn aufgefunden: die Paraoxyphenylpropionsäure, Hydro-p-cumarsäure

$$C_6H_4 . OH . CH_2 . CH_2 . COOH$$

und die Paraoxyphenylessigsäure [1])

$$C_6H_4 . OH . CH_2 . COOH.$$

Sie sind beide zum Teil als gepaarte Schwefelsäuren, zum größten Teil jedoch als Salze im Urin enthalten.

Es ist fraglich, ob diese beiden Verbindungen ausschließlich und immer der Darmfäulnis entstammen. Es ist möglich, ja sogar wahrscheinlich, daß diese beiden Oxysäuren beim Abbau des Tyrosins in den Geweben entstehen. Dafür spricht in erster Linie der Umstand, daß *H. Thierfelder* und *Nuttal* [2]) diese beiden Säuren auch bei Meerschweinchen im Harn auftreten sahen, welche steril [3]), d. h. ohne Bakterien aufgezogen wurden, und bei denen somit keine Fäulnisvorgänge stattfinden konnten. Es ist wichtig, daß der Harn dieser Tiere die typischen Eiweißfäulnisprodukte, die Phenole, nicht enthielt.

Im Harn ist ferner die Para-oxymandelsäure,

$$C_6H_4 . OH . CH . (OH) . COOH$$

---

[1]) *E. Baumann:* Weitere Beiträge zur Kenntnis der aromatischen Substanzen im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 4. 304. 1880 und: Über den Nachweis und die Darstellung von Phenolen und Oxysäuren aus dem Harn. Ebenda. 6. 183. 1882. — Vgl. ferner *H. Blendermann:* Beiträge zur Kenntnis der Bildung und Zersetzung des Tyrosins im Organismus. Ebenda. 6. 234. 1882.

[2]) *H. Thierfelder* und *Nuttal:* Tierisches Leben ohne Bakterien im Verdauungskanal. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 21. 109. 1895/95 und 22. 62. 1896/97.

[3]) Vgl. Vorlesung IV, S. 68.

aufgefunden worden, jedoch nur unter bestimmten Verhältnissen. *Schultzen* und *Ries* [1]) fanden sie in Fällen von akuter Leberatrophie.

Es sei noch erwähnt, daß *Blendermann* [2]) nach Verfütterung von Tyrosin an Kaninchen Oxyhydro-p-cumarsäure

$$C_6H_4\begin{matrix}\diagup OH\\ \end{matrix}.C_2H_3(OH).COOH$$

im Harn gefunden hat.

Wenn wir die Resultate der eben mitgeteilten Untersuchungen überblicken, dann sehen wir, daß aus dem Tyrosin im Darm bei der Fäulnis dieselben Gruppen von Abbauprodukten entstehen, wie durch denselben Prozeß außerhalb des tierischen Organismus.[3]) Es lassen sich aus dem Tyrosin, der

$$\text{p-Oxyphenylaminopropionsäure}: C_6H_4\begin{matrix}\diagup OH\\ \diagdown CH_2.CH(NH_2)COOH\end{matrix}$$

folgende Abbauprodukte nachweisen:

$$\text{p-Oxyphenylpropionsäure}: C_6H_4\begin{matrix}\diagup OH\\ \diagdown CH_2.CH_2.COOH\end{matrix}$$

$$\text{p-Oxyphenylessigsäure}: C_6H_4\begin{matrix}\diagup OH\\ \diagdown CH_2.COOH\end{matrix}$$

$$\text{p-Kresol}: C_6H_4\begin{matrix}\diagup OH\\ \diagdown CH_3\end{matrix}$$

$$\text{Phenol}: C_6H_5.OH.$$

Wir betonen nochmals, daß nach den vorliegenden Versuchen p-Kresol und Phenol als ausschließliche Fäulnisprodukte zu betrachten sind, während es bei den übrigen Produkten stets fraglich bleiben wird, wieviel davon im Darm ihre Entstehung nehmen, und wieviel dem intermediären Eiweißabbau, resp. dem Abbau des Tyrosins in den Zellen zuzurechnen ist. Es ist unzweifelhaft sicher, daß die genannten Oxysäuren, die p-Oxyphenylpropionsäure und die p-Oxyphenylessigsäure, auch jenseits des Darms entstehen können. Wir erhalten durch diesen Befund einen interessanten Einblick in den Abbau des Tyrosins in den Geweben. Wir sehen, daß zunächst die Aminogruppe abgespalten wird, und dann Oxydationsprozesse einsetzen. Es ist noch fraglich, wie weit diese Beobachtungen auf den Abbau in dem Zellstoffwechsel überhaupt übertragen werden dürfen. Manche Beobachtungen sprechen dafür, daß die Desamidierung den ersten Eingriff im Abbau der Aminosäuren darstellt.

Wir müssen noch eines besonderen Verhaltens des Tyrosins gedenken. Wir haben schon bei der Besprechung der Verdauung der Eiweißkörper

[1]) *Schultzen* und *Ries:* Über akute Phosphorvergiftung und Leberatrophie. Berlin 1869.

[2]) *H. Blendermann:* l. c.

[3]) Vgl. Vorlesung VIII, S. 184.

mit Trypsin darauf hingewiesen, daß diese Aminosäure auffallend rasch neben Tryptophan aus dem Eiweiß abgespalten wird. Es ist wohl möglich, daß dieser Umstand dazu beiträgt, daß das Tyrosin mit dem Tryptophan, das wir bald als Muttersubstanz des Skatols und Indols kennen lernen werden, zusammen so leicht den Fäulnisbakterien zum Opfer fällt.

Es interessiert uns noch die Frage, was aus der anderen aromatischen Aminosäure, dem *Phenylalanin*, wird. Nach den Versuchen über Trypsinverdauung zeigt diese Aminosäure ein gänzlich anderes Verhalten als das Tyrosin. Sie wird durch Trypsin nicht in Freiheit gesetzt. Bei der Fäulnis von Eiweiß außerhalb des Körpers entstehen aus Phenylaminopropionsäure Phenylpropionsäure und Phenylessigsäure. Erstere findet sich als solche nicht im Harn. Wohl aber an Glykokoll gekuppelt als *Phenazetursäure*. Als solche ist sie im normalen Pferdeharn aufgefunden worden. Ob sie im Harn des Menschen vorkommt, ist noch nicht erwiesen. Würde sie in größeren Mengen aufgefunden werden, so könnte man — abgesehen von der Möglichkeit einer Entstehung aus anderer Quelle, z. B. aus den Tyrosinabbauprodukten und der Entstehung beim Abbaue in den Geweben — den Schluß ziehen, daß Eiweiß resp. ein höherer Komplex von Aminosäuren, ein Polypeptid, von den Fäulnisbakterien angegriffen worden ist. Es wäre das vermehrte Auftreten der beiden genannten Säuren im Harn als ein Zeichen sehr intensiver Fäulnisvorgänge im Darm aufzufassen.

Wir müssen noch erwähnen, daß dem Tyrosin und dem Phenylalanin eine Beteiligung an der Hippursäurebildung zugeschrieben worden ist. Sie würden in diesem Falle den Benzoësäure-Paarling liefern. Nach dem Vorstehenden dürfte hierbei dem Phenylalanin kaum eine Rolle zukommen, soweit es sich um Fäulnisvorgänge im Darme handelt. Hier kommt nur das Tyrosin in Betracht. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, daß das Phenylalanin und auch das Tyrosin im Zellstoffwechsel zur Hippursäurebildung herangezogen werden.

In diesem Zusammenhang möchten wir noch erwähnen, daß im Harn in seltenen Fällen zwei weitere Säuren auftreten, die in naher Beziehung zum Tyrosin und zum Phenylalanin stehen, nämlich die *Homogentisinsäure* und die *Uroleucinsäure*. Die erstere ist eine *Dioxyphenylessigsäure*:

$$C_6H_3\begin{cases} OH \\ OH \\ CH_2 . COOH, \end{cases}$$

die zweite eine *Dioxyphenylmilchsäure*. Sie treten beide bei einer Stoffwechselanomalie, der sog. *Alkaptonurie*, auf.

Kehren wir nun nach der Besprechung der Abbauprodukte des Tyrosins und Phenylalanins zurück zu den Ätherschwefelsäuren. Wir haben bereits des Auftretens von *Indoxyl-* und *Skatoxylschwefelsäure* im Harne gedacht. Bei der Fäulnis von Eiweiß im Darme entstehen *Indol*

```
       CH
      //  \
   HC      C — CH
   |       ||    |
   HC      C     CH
     \\   /  \  /
       CH     NH
```

und **Skatol** (Methylindol)

```
       CH
      //  \
   HC      C — C . CH3.
   |       ||    ||
   HC      C     CH
     \\   /  \  //
       CH     NH
```

Sie werden beide, wie wir schon erwähnt haben, in den Geweben zu **Indoxyl**

```
       CH
      //  \
   HC      C — C (OH)
   |       ||    ||
   HC      C     CH
     \\   /  \  /
       CH     NH
```

resp. **Skatoxyl**

```
       CH
      //  \
   HC      C — C . CH3
   |       :     :
   HC      C     C (OH)
     \\   /  \\  /
       CH     NH
```

oxydiert und dann an Schwefelsäure resp. Glukuronsäure gekuppelt.

Wir wollen gleich erwähnen, daß die Skatoxylschwefelsäure bis jetzt im Harn nicht mit genügender Sicherheit nachgewiesen worden ist. Es ist überhaupt fraglich, ob Skatoxyl im Harn vorkommt. Man hat vermutet, daß es als gepaarte Glukuronsäure vorhanden ist. Einstweilen schließt man mehr indirekt auf seine Anwesenheit. Die Indoxylschwefelsäure findet sich als Alkalisalz im Urin. Sie ist die Muttersubstanz des größten Teils des **Harnindigos**. Den Beweis, daß die Indoxylschwefelsäure in der Tat durch Anlagerung von Schwefelsäure an Indol resp. Indoxyl sich bildet, erbrachte *Jaffé*.[1]) Er spritzte Hunden Indol subkutan ein und fand dann im Harn reichlich Indoxylschwefelsäure. Es ist die Vermutung ausgesprochen worden, daß die im Harn sich findende Indoxylschwefelsäure nicht nur der

---

[1]) *Jaffé:* Über den Ursprung des Indikans im Harn. Zentralbl. f. d. mediz. Wiss. 1872. — Über die Entstehung des Indigos im Tierkörper. Ebenda. 1875.

Darmfäulnis ihre Entstehung verdankt, sondern, daß auch in den Geweben Indol resp. Indoxyl entsteht. Diese Annahme ist durch die Versuche von *Alexander Ellinger* und *Max Gentzen*[1]) unwahrscheinlich geworden. Diese Autoren zeigten zunächst, daß das Tryptophan, die Skatolaminoessigsäure die Vorstufe des Indols ist und aus diesem bei der Fäulnis sich bildet. Wurde Tryptophan Kaninchen direkt in den Dünndarm eingebracht, so erschien sehr bald im Urin reichlich Indoxyl. Wurde das Tryptophan dagegen subkutan verabreicht, so ließ sich kein Indoxyl im Harn nachweisen. Daß die Ausscheidung der Indoxylschwefelsäure im Urin in sehr innigem Konnex mit den Fäulnisvorgängen im Darme steht, geht daraus hervor, daß ihre Menge bei Stauungen des Darminhalts, und zwar speziell des Dünndarminhalts, stark ansteigt. Man hat allerdings beobachtet, daß im Hunger die Indoxylausscheidung besonders beim Fleischfresser anhält und daraus geschlossen, daß auch Indol und Indoxyl in den Geweben entstehen müßten. *F. Müller*[2]) hat nun nachgewiesen, daß im Hunger nur der Darminhalt intensive Indolprobe gibt, dagegen die Indolreaktion in den Organen äußerst schwach ist. Er hält deshalb daran fest, daß das Indoxyl des Harnes nur intestinalen Ursprungs ist. Eine Einschränkung ist allerdings zu machen, und dies gilt auch für die Phenole. Fäulnisprodukte können natürlich überall auch da entstehen, wo außerhalb des Darms im Organismus sich Fäulnisprozesse vollziehen, wie z. B. in jauchigen Empyemen, zerfallenden Tumoren etc.

Versetzt man Harn mit dem gleichen Volumen einer etwas Chlor oder Eisenchlorid enthaltenden Salzsäure, so läßt sich mit Chloroform ein blauer Farbstoff ausschütteln. Es ist dies das Indigoblau

$$C_6H_4\begin{matrix}\diagup CO \diagdown \\ \\ \diagdown NH \diagup\end{matrix}C = C\begin{matrix}\diagup CO \diagdown \\ \\ \diagdown NH \diagup\end{matrix}C_6H_4.$$

Es verdankt seine Entstehung einer Spaltung der Indoxylschwefelsäure und -Glukuronsäure in ihre Komponenten und der gleichzeitigen Oxydation des Indoxyls zu Indigoblau. Wir erinnern daran, daß dieser Farbstoff in Form eines Glukosids, Indikan[3]) genannt, in der Indigopflanze sich findet. Ab und zu kann man das Indigoblau auf faulendem Harn als kupferrotes, metallisch glänzendes Häutchen direkt beobachten. Neben dem Indigoblau entsteht noch ein weiterer Farbstoff, der dem ersteren isomer ist. Es ist dies das Indirubin, Indigrot. Dieser Farbstoff ist allerdings auch in Beziehung zum Skatoxyl gebracht worden, das jedoch, wie wir schon betont haben, in einwandfreier Weise im normalen Urin noch nicht nachgewiesen worden ist. Wir müssen diese Fragen einstweilen noch offen lassen.

[1]) *Alexander Ellinger* und *Max Gentzen:* Tryptophan, eine Vorstufe des Indols bei der Eiweißfäulnis. *Hofmeisters* Beiträge. 4. 171. 1903.

[2]) *Fr. Müller:* Über Indikanausscheidung durch den Harn bei Inanition. Mitteil. aus der Würzburger mediz. Klinik. 2. 1886. — *Alexander Ellinger*: Die Indolbildung und Indikanausscheidung beim hungernden Kaninchen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 39. 44. 1903.

[3]) Indikan wird auch zu Unrecht das Indoxyl des Harns genannt.

Bei der Fäulnis des Tryptophans lassen sich ferner Skatolessigsäure und Skatolkarbonsäure nachweisen. Bis jetzt ist nur die Skatolkarbonsäure im Harn von *E. Salkowski*[1]) als sehr wahrscheinlich vorhanden bezeichnet worden.

Unter den Fäulnisprodukten des Darms sind ferner das Kadaverin und das Putrescin zu nennen. Ersteres bildet sich durch Kohlensäureabspaltung aus Lysin, der Diaminokapronsäure, und ist als ein Pentamethylendiamin aufzufassen:

$$\underbrace{\underset{NH_2}{\underset{|}{CH_2}}.CH_2.CH_2.CH_2.\underset{NH_2}{\underset{|}{CH}}.COOH}_{\text{Lysin}} = \underbrace{\underset{NH_2}{\underset{|}{CH_2}}.CH_2.CH_2.CH_2.\underset{NH_2}{\underset{|}{CH_2}}}_{\text{Kadaverin}} + CO_2$$

In ganz entsprechender Weise entsteht aus Ornithin, der Diaminovaleriansäure, dem Paarling des Arginins, Putrescin oder Tetramethylendiamin:

$$\underbrace{\underset{NH_2}{\underset{|}{CH_2}}.CH_2.CH_2.\underset{NH_2}{\underset{|}{CH}}.COOH}_{\text{Ornithin}} = \underbrace{\underset{NH_2}{\underset{|}{CH_2}}.CH_2\,CH_2.\underset{NH_2}{\underset{|}{CH_2}}}_{\text{Putrescin}} + CO_2.$$

Ebenso hat man sich die Bildung von Phenyläthylamin aus Phenylalanin:

$$C_6H_5.CH_2.CH(NH)_2.COOH = C_6H_5.CH_2.CH_2.NH_2 + CO_2$$

und diejenige von Oxyphenyläthylamin aus Tyrosin zu denken:

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH\\CH_2.CH(NH_2)COOH\end{matrix}\right. = C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH\\CH_2.CH_2.NH_2\end{matrix}\right. + CO_2.$$

Es ist in neuerer Zeit versucht worden[2]), besonders die Entstehung des Phenyläthylamins und des Oxyphenyläthylamins auf die Wirkung des Trypsins resp. Pepsins zurückzuführen. Wir können jedoch auf Grund ausgedehnter Versuche unter sorgfältiger Ausschaltung von Bakterienwirkung und Anwendung reinen Pankreassaftes und Magensaftes diese Annahme nicht bestätigen und halten sie für unbewiesen. Daß dagegen unter der Einwirkung von Fäulnisbakterien in der Tat Kohlensäure abgespalten wird, hat namentlich *Ellinger*[3]) überzeugend dargetan. Kadaverin und Putrescin sind nur unter besonderen Umständen in den Fäzes und auch im Harn gefunden worden. So bei Dysenterie und akuter Enteritis. Besonders bekannt

---

[1]) *E Salkowski:* Zur Kenntnis der Eiweißfäulnis. Die Skatolkarbonsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **9**. 1. 1885 und: Über das Verhalten der Skatolkarbonsäure im Organismus. Ebenda. **9**. 23. 1885.

[2]) *R. C. Emerson:* Über das Auftreten von Oxyphenyläthylamin bei Pankreasverdauung und über die fermentative Kohlensäureabspaltung. *Hofmeisters* Beiträge. **1**. 501. 1902.

[3]) *A. Ellinger:* Zur Konstitution des Ornithins und des Lysins. Zugleich ein Beitrag zur Chemie der Eiweißfäulnis. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **29**. 334. 1900. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **31**. 3183. 1899. Ebenda. **32**. 3542. 1900.

geworden ist das Auftreten dieser Diamine bei Cystinurie, einer Störung des Eiweißstoffwechsels, auf die wir bald eingehen werden. Es ist noch fraglich, in welchem Zusammenhang die Ausscheidung der beiden Diamine zu dieser Stoffwechselanomalie stehen. Jedenfalls sind lange nicht in allen Fällen von Cystinausscheidung im Harn diese Verbindungen beobachtet worden.

Wir haben mit der Erwähnung dieser letzteren Verbindungen alle jene Produkte des Harns, welche sich auf Fäulnisvorgänge im Darm zurückführen lassen, erwähnt und begeben uns jetzt zur Besprechung einer nur bei wenigen Tieren[1]), vor allem beim Hunde beobachteten Säure, der **Kynurensäure**, als deren Muttersubstanz in allerneuester Zeit das **Tryptophan** erkannt worden ist. Sie ist eine **γ-Oxy-β-Chinolinkarbonsäure**

```
       CH   C(OH)
  HC⁄ \ C ⁄ \ C.COOH.
  HC\   ||   |CH
     \ ⁄ C \ ⁄
      CH   N
```

Dem Tryptophan dürfte, wie schon erwähnt, nach den neueren Versuchen von *A. Ellinger*[2]) die folgende Struktur zukommen:

$C.CH_2.CH(NH_2).COOH$ / $C_6H_4\langle\rangle CH$ / NH — oder — $C.CH(NH_2).CH_2.COOH.$ / $C_6H_4\langle\rangle CH$ / NH

Den Übergang von Tryptophan in Kynurensäure bewies *Ellinger*, indem er einer Hündin Tryptophan in Gelatinekapseln verabreichte und die nun ausgeschiedene Kynurensäure mit der in der Vorperiode bestimmten verglich. Ihre Menge stieg nach Tryptophaneingabe ganz bedeutend an. Es ist von Interesse, daß auch Kaninchen, welche normalerweise im Harn keine Kynurensäure besitzen, solche im Urin ausscheiden, wenn ihnen Tryptophan verabreicht wird.[3]) Beim Menschen ließ sich dagegen keine Kynurensäurebildung nachweisen.

Diese Abbauprodukte geben uns einen recht guten Einblick in den Abbau der Proteïne in den Geweben. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir nach den vorliegenden Untersuchungen uns folgendes Bild vom Verhalten der Proteïne im tierischen Organismus entwerfen. Die Eiweißkörper werden zunächst im Magen unter der Eiwirkung von Salzsäure und Pepsin in eine größere Anzahl zum größten Teil noch sehr kompliziert gebauter Bruchstücke zerlegt. Im Darm findet dann eine weitere Einwirkung

---

[1]) *J. Liebig:* Über Kynurensäure. *Liebigs* Annalen. **86**. 125. 1853. — Vgl. *Robert E. Swain:* Einige wichtige Bestandteile des Harns vom „Coyote". American Journal of Physiol. **13**. 30. 1905.

[2]) *Alexander Ellinger:* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **37**. 1801. 1904 und ebenda. **38**. 2884. 1905 l. c.

[3]) *Alexander Ellinger:* Die Entstehung der Kynurensäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **43**. 325. 1904.

auf diese durch das Trypsin statt. Unter dessen Einfluß entstehen Polypeptide, an deren Aufbau eine mehr oder weniger große Anzahl von Aminosäuren beteiligt sind. Daneben werden eine größere Zahl freier Aminosäuren abgespalten, und zwar in erster Linie Tyrosin, Tryptophan, Cystin, dann folgen Alanin, Leucin, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Lysin, Arginin, Histidin usw. Phenylalanin und Prolin sind offenbar in Kombinationen vorhanden, die durch Trypsin nicht spaltbar sind. Sie bleiben mit anderen Aminosäuren zusammen als Polypeptide unangegriffen. Alle diese Bruchstücke gelangen zur Resorption. In der Darmwand beginnt die Eiweißsynthese, und zwar bilden sich offenbar zunächst die Serumeiweißkörper. Diese Synthese kann nur in dem Maße vor sich gehen, als geeignete Aminosäuren vorhanden sind, denn nach den bisherigen Untersuchungen sind die Mengenverhältnisse der Aminosäuren in den Serumeiweißkörpern recht konstant. Die Eiweißsynthese würde sich gewissermaßen nach den im Minimum sich befindlichen Aminosäuren zu richten haben. Nun ist die Möglichkeit zuzugeben, daß aus einer Aminosäure andere gebildet werden können. Es gilt dies sicher nur für die der Fettreihe angehörenden Aminosäuren unter sich und ebenso können wir bei den zur aromatischen Reihe zugehörenden Aminosäuren die Bildung der einen aus der anderen uns vorstellen. Dagegen werden zwischen diesen Gruppen kaum Beziehungen vorhanden sein oder höchstens in dem Sinne, daß aus der Gruppe der aromatischen Aminosäuren durch Abbau eine der Fettreihe zugehörende sich bildet. Nach unseren Erfahrungen über die Bildung des einen Nahrungsstoffes aus einem anderen[1], z. B. der Bildung von Fett aus Kohlehydraten, müssen wir unbedingt auch mit der Entstehung verschiedener Aminosäuren aus einer einzelnen rechnen.

Kommen derartige Transformationen vor, dann erweitert sich natürlich der Umfang der Eiweißsynthese ganz beträchtlich. Die nicht zum Aufbau der Proteïne verwendbaren Aminosäuren werden offenbar in der Darmwand bereits abgebaut, d. h. höchstwahrscheinlich desamidiert und verbrannt. Das gebildete Ammoniak wird zur Bildung von Harnstoff Verwendung finden. Wir müßten nach diesen Vorstellungen a priori erwarten, daß verschiedene Eiweißkörper sich verschieden verhalten, d. h. daß unter Umständen ein Einfluß auf den Umfang der Eiweißsynthese im Darm am gesamten Stickstoffwechsel zum Ausdruck kommen kann. Sehr eklatant ist dies auch beim Leim der Fall, dem offenbar nicht nur ganze Gruppen von Aminosäuren fehlen, sondern der außerdem noch Kombinationen von solchen enthält, welche dem Abbau und indirekt dem Aufbau hinderlich sind. Aber auch die übrigen Proteïne dürften je nach ihrem Aufbau an Aminosäuren mehr oder weniger gut zur Eiweißsynthese und hier im besonderen zur Bildung der Serumeiweißkörper verwendbar sein. Man könnte geradezu erwarten, daß nicht mit jedem Eiweißkörper dasselbe Stickstoffgleichgewicht zu erreichen ist. Hierbei ist vorausgesetzt, daß die im Darm schon abgebauten Aminosäuren gewissermaßen aus dem Ei-

[1]) Vgl. Vorlesung XIV.

weißstoffwechsel ausscheiden.[1]) Wir gehen absichtlich etwas ausführlicher auf diese Verhältnisse ein, weil sie in der experimentellen Forschung noch fast gar nicht berücksichtigt worden sind.

Vom Darm gelangen nun die gebildeten Eiweißkörper neben abgespaltenem Ammoniak und vielleicht sonstigen Bruchstücken des Abbaus von Aminosäuren in die Leber und von hier in den allgemeinen Kreislauf. Wir wollen hier erwähnen, daß ganz allgemein die Leber als der Ort angesehen wird, an dem die Kuppelung der oben angeführten aromatischen Fäulnisprodukte mit Schwefelsäure und Glukuronsäure sich vollzieht. Daß in der Leber in großem Maßstabe Harnstoff gebildet wird, ist auch schon erwähnt worden.

Durch den ausgedehnten Abbau und Aufbau der Proteïne im Darmkanal wird bewirkt, daß im Organismus nur Eiweißstoffe kreisen, die seinem ganzen Aufbau entsprechen. Jede Zelle erhält durch das Blut fortwährend dieselben Nahrungsstoffe in derselben Zusammensetzung zugeführt. Der ganze Zellmechanismus wird dadurch sehr vereinfacht. Die Zelle ist in weitestem Sinne in ihren Funktionen von der Art der Nahrungszufuhr ganz unabhängig. Sie ist in ihrem ganzen Stoffwechsel an eine ganz bestimmt zusammengesetzte, ihr immer wieder zur Verfügung stehende Nahrung angepaßt. Dem Darm fällt eine hervorragende Rolle im gesamten Stoffwechsel zu. Von seiner Tätigkeit hängen in weitestem Sinne die Ernährungsverhältnisse unseres gesamten Zellmateriales ab. Seine Funktionen werden um so leichter sein, je mehr die Proteïne der Nahrung schon durch die kombinierte Wirkung von Pepsin und Salzsäure und Trypsin vorbereitet sind. Die Zellen des Darms werden um so rascher aufbauen, je sorgfältiger die einzelnen Bausteine dem ganzen zukünftigen Bau angepaßt sind. Störungen in der Sekretion der genannten Fermente werden gewiß hemmend auf die Vorgänge im Darme selbst einwirken, noch viel unheilvoller müssen solche in dessen Gebiet in den gesamten Stoffwechsel eingreifen.

Die einzelne Körperzelle entnimmt aus dem Blute Proteïnstoffe je nach ihren Bedürfnissen. Sie zerlegt sie offenbar genau so, wie der Abbau mit Hilfe des Trypsins vor sich geht. Es entstehen Aminosäuren und durch weiteren Abbau gehen einesteils Harnstoff und andernteils stickstofffreie Kohlenstoffketten hervor, über deren Natur wir noch wenig wissen, und die vielleicht in mannigfache Beziehungen zu den Kohlehydraten und Fetten und auch zu anderen organischen Bestandteilen der Gewebe treten können. Der Abbau der Aminosäuren in den Zellen ist übrigens nichts weniger als klar gestellt. Wir wissen nur, daß ihr gesamter Stickstoff sehr bald im Harn erscheint. Es ist fraglich, ob die totale Verbrennung der Aminosäuren unmittelbar an die Abspaltung der Aminogruppe resp. der $CO . NH_2$-gruppe gebunden ist oder aber, ob die verbleibenden Kohlenstoffketten in ihrem weiteren Abbau vom genannten Prozesse unabhängig sind. Auch die Bildung der stickstoffhaltigen Endprodukte, sei es nun des Harnstoffs, sei es der

[1]) Vgl. Vorlesung XI, S. 243.

Harnsäure, ist wenig aufgeklärt. Nehmen wir an, daß die Leber der fast ausschließliche Ort der Harnstoffbildung im Organismus ist, so müssen wir uns vorstellen, daß die bei der Zellarbeit entstehenden stickstoffhaltigen Spaltungsprodukte, sei es nun das Ammoniak oder eine die $CO . NH_2$-gruppe enthaltende Verbindung, nach der Leber transportiert und hier verarbeitet werden. Hier liegt noch eine große Lücke in unseren Kenntnissen des Eiweißabbaus in den Geweben, die wir einstweilen mit Tatsachen nicht überbrücken können. Es setzen hier deshalb Hypothesen ein, deren wir bei der Diskussion der Harnstoff- und Harnsäurebildung gedachten.

Nach der vorliegenden Darstellung des Eiweißabbaus in den Geweben müßten wir erwarten, daß die als Übergangsstufen bezeichneten Aminosäuren nachweisbar sind. In der Tat sprechen auch Beobachtungen für ein Auftreten von Aminosäuren im intermediären Eiweißstoffwechsel. Wir wollen noch, um Mißverständnissen vorzubeugen, bemerken, daß mit dem Abbau der Proteïne im Zellstoffwechsel zu den Aminosäuren nun keineswegs gesagt sein soll, daß unter allen Umständen ein weiterer Abbau sofort einsetzt, so wenig die Muskelzelle beispielsweise den ihr zugeführten Traubenzucker sofort verbrennt. Gerade wie diese aus der Glukose ihr Glykogen aufbaut, gerade so wird die Zelle die Abbauprodukte je nach ihren Bedürfnissen bald weiter abbauen, bald jedoch zu Ketten zusammenreihen und das so aufgebaute Proteïn als Baustein ihres Zellinhaltes oder aber neu gebildeter Zellen benützen. Jede einzelne Zelle muß ja in ganz ähnlicher Weise wie der Darm, aus den Serumeiweißkörpern, d. h. ihrem Nahrungseiweiß, ihr eigenes Eiweiß aufbauen. Sie wird wohl in ähnlicher Weise vorgehen, wie der Darm mit seinen die Verdauungsfermente spendenden Drüsen. Auch sie wird durch Zerlegung des Proteïns in größere und kleinere Bruchstücke sich das Material zum Aufbau ihres eigenen Zelleiweißes schaffen. Auch im intermediären Stoffwechsel dürften Polypeptide und Aminosäuren als Durchgangsstufen der Eiweißtransformation auftreten. So wenig im Darme selbst das Eiweiß vollständig bis zu den tiefsten Spaltprodukten abgebaut wird, werden die Gewebszellen die ihnen gebotenen Proteine bis zu den einfachsten Bausteinen zerlegen. Auch sie werden nur soweit abbauen, als es für den Neubau unbedingt notwendig ist.

Für die Annahme, daß auch im Zellstoffwechsel Aminosäuren gebildet werden, spricht, daß es gelingt, durch Einführung bestimmter Verbindungen, die die Fähigkeit haben, gewisse Aminosäuren zu kuppeln, diese vor dem weiteren Abbau zu schützen und so zu fassen. So ist auf diese Weise Cystin beim Hunde durch Eingabe von Halogenbenzol (Brom-, Chlor- oder Jodbenzol) nachgewiesen worden. Durch Verabreichung von Benzoësäure läßt sich bei den Säugetieren Glykokoll abfangen und bei den Vögeln Ornithin. Einzelne Aminosäuren, wie das Cystin, sind auch aus normalen Organen direkt isoliert worden.

Es ist in neuerer Zeit wiederholt die Frage aufgeworfen worden, ob normalerweise im Urin Aminosäuren ausgeschieden werden. Sie ist recht verschieden beantwortet worden. Wenn wir die vorliegenden Arbeiten

kritisch sichten, so müssen wir gestehen, daß bis jetzt kein einwandfreier Beweis dafür vorliegt, daß unter normalen Verhältnissen im allgemeinen Aminosäuren im Harn vorkommen. Sicher nachgewiesen ist überhaupt nur Glykokoll, und dieses konnte erst gewonnen werden, nachdem der Harn mehrere Stunden, ja mehrere Tage mit ziemlich reichlichen Alkalimengen behandelt worden war. Es ist naheliegend, an eine Abspaltung von gebundenem Glykokoll zu denken. Solange es nicht gelingt, die Abhängigkeit der Menge dieser Produkte vom Umfang der Eiweißzersetzung im Organismus nachzuweisen, möchten wir den erwähnten Befund nicht als einen Beweis des Auftretens von Aminosäuren im Zellstoffwechsel ansehen. Es ist auffallend, daß bis jetzt nur Glykokoll sicher nachgewiesen ist. Diese Aminosäure findet bekanntlich eine ausgedehnte Verwendung zur Paarung mit aromatischen Substanzen, vor allem mit Benzoësäure. Es wäre wohl denkbar, daß das im Harn erscheinende Glykokoll dieser Quelle entstammt. Es ist sehr wohl möglich, daß der Organismus beständig Glykokoll für diesen Kuppelungsprozeß bereit hält. Nimmt man hinzu, daß gerade die Nieren eine wichtige Bildungsstätte der Hippursäure sind, so wird es verständlich, daß unter Umständen Glykokoll ausgeschwemmt wird und in den Harn gelangt. Wir sind nach den vorliegenden Versuchen noch keineswegs berechtigt, von unter normalen Verhältnissen im Urin auftretenden Aminosäuren zu sprechen.[1])

Aminosäuren treten jedoch unter manchen pathologischen Bedingungen oft in recht großen Massen im Urin auf. So bei der akuten Leberatrophie, einer mit einem raschen Eiweißzerfall einhergehenden Erkrankung. Man findet bei dieser die Leber ganz schlaff und welk. Der Inhalt der *Glisson*schen Kapsel ist ganz weich und zum Teil halbflüssig. Es hat ein weitgehender Destruktionsprozeß der gesamten Leberzellen stattgefunden. Im Leberbrei lassen sich Aminosäuren nachweisen, so Leucin und Tyrosin, welche in erster Linie wegen ihrer Schwerlöslichkeit zur Beobachtung gekommen sind. Die übrigen Bausteine des Eiweißmoleküls, besonders die leicht abspaltbaren, dürften gewiß auch nicht fehlen. Die genannten beiden Aminosäuren kristallisieren oft direkt aus und bedecken die Leber als weißen Überzug. Im Harn erscheinen ebenfalls Aminosäuren. Auch hier sind im Wesentlichen Leucin und Tyrosin aufgefunden worden. Ein ganz ähnliches Bild läßt sich durch Intoxikation mit Phosphor hervorrufen. Auch hier findet man Aminosäuren im Harn. Nachgewiesen sind Tyrosin, Leucin und Glykokoll.[2]) Es ist nicht zu bezweifeln, daß auch noch andere Bausteine des Eiweißabbaues im Urin phosphorvergifteter Tiere vorhanden sind.

[1]) Vgl. hierzu: *Emil Abderhalden* und *Alfred Schittenhelm:* Über den Gehalt des normalen Menschenharns an Aminosäuren. Zeitschrift f. physiol. Chemie. **47.** 1906 und *Gustav Embden* und *Heinrich Reese:* Über die Gewinnung von Aminosäuren aus normalem Harn. *Hofmeisters* Beiträge. **7.** 411. 1905.

[2]) *Emil Abderhalden* und *Peter Bergell:* Über das Auftreten von Monoaminosäuren im Harn von Kaninchen nach Phosphorvergiftung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **39.** 464. 1903. — *Emil Abderhalden* und *Lewellys F. Barker:* Der Nachweis von Aminosäuren im Harn. Ebenda. **42.** 524. 1904.

Wir wollen noch erwähnen, daß diese plötzlichen Destruktionen von Zelleiweiß, wie wir sie bei der akuten Leberatrophie und bei der Phosphorvergiftung und noch unter manchen anderen Bedingungen finden, in Parallele mit der Autolyse toter Gewebe gesetzt worden sind. Man versteht unter der Autolyse eine Selbstverdauung der Organe, welche nach einiger Zeit eintritt, wenn diese steril aufbewahrt werden. Es tritt dann eine allmähliche Lösung und Verflüssigung des ganzen Organs ein. Man findet unter den Endprodukten dieses Prozesses einmal Eiweißabbauprodukte — Arginin ist meist nicht vorhanden, weil dieses durch die Arginase weiter zerlegt wird —, dann aus den Nukleïnen stammende Spaltprodukte und schließlich auch aus den übrigen Bausteinen der Gewebe herrührende Verbindungen. Man gewinnt den Eindruck, als ob nach dem Tode allmählich alle Zellfermente aktiviert würden und nun, da jede Regulation aufgehört hat, planlos alles niederreißen. Es ist gewiß richtig, wenn aus den Beobachtungen über Autolyse der Schluß gezogen worden ist, daß auch im Zelleben ganz ähnliche Fermentwirkungen zutage treten. Es wäre jedoch ein großer Fehler, den bei der Autolyse stattfindenden Abbau nun ohne weiteres als regulären Zellabbau zu betrachten. Die lebende Zelle läßt unzweifelhaft ihre Fermente nicht auf einmal in Aktion treten. Sie reguliert ihren Stoffwechsel auf das sorgfältigste. Bald wird eine Fermentwirkung entfaltet, bald eine andere. Durch die eine dieser Wirkungen wird das eine Spaltprodukt erzeugt und durch eine andere Fermentwirkung dieses weiter abgebaut. Alle Prozesse greifen ineinander. Ununterbrochen geht neben dem Abbau auch der Aufbau einher. Im toten Gewebe fallen alle Regulationsmechanismen weg. Es wird nur abgebaut. Wir haben auch kein Recht, die erwähnten schweren Destruktionen, die vornehmlich das Lebergewebe betreffen, der Autolyse parallel zu stellen. Es ist möglich, daß der ganze Prozeß ein ähnlicher ist, daß der Auflösung des Zellverbandes ein Absterben der Zellen vorausgeht, andrerseits ist daran festzuhalten, daß bis jetzt im Wesentlichen nur ein auf die Zellproteïne beschränkter Abbau festgestellt ist, während wir eine klare Feststellung einer totalen Gewebsauflösung, welche den autolytischen Prozessen entsprechen würde, vermissen. Auch setzt der Zellabbau unter den genannten pathologischen Bedingungen viel rascher ein als unter normalen Verhältnissen die Autolyse.

Die „Autolyse“ scheint auch im lebenden Organismus eine Rolle zu spielen, und zwar bei dem Wegtransport toter Massen, wie z. B. des Fibrins in den Lungen[1]) bei der Lösung der Pneumonie und bei der Rückbildung des Uterus nach erfolgter Geburt und höchstwahrscheinlich auch bei der Resorption von an korpuskulären Elementen reichen Exsudaten und dem Abbau von zerfallenden, von der Zirkulation abgeschnittenen Neubildungen usw. Wir möchten es als recht fraglich bezeichnen, ob man hier von „Autolyse“ sprechen darf. Einstweilen wissen wir nur, daß der Organismus

[1]) *Friedrich Müller:* Über die Bedeutung der Selbstverdauung bei einigen krankhaften Zuständen. Verhandl. des XX. Kongresses für innere Medizin zu Wiesbaden. 1902.

imstande ist, zur Beseitigung dieser für ihn fremden Stoffe Fermente zu mobilisieren, die durch Abbau und Zerlegung der großen Komplexe in kleine die Resorption ermöglichen. In der Tat spielen sich in den Bronchien der an Pneumonie Leidenden ganz ähnliche Prozesse zur Zeit der Lösung ab, wie im Darmkanal. Es ist besser, einstweilen den Ausdruck Autolyse ganz auf die längere Zeit nach dem Tode in den Geweben zur Wirkung kommenden allgemeinen Zellfermente zu beschränken. Sie gleicht einem Uhrwerk, dessen Feder entspannt wird, und das nun plötzlich zum raschen Ablauf kommt.

Aminosäuren sind in neuerer Zeit bei verschiedenen Krankheiten im Urin aufgefunden worden. Überblickt man alle diese Angaben, so drängt sich uns der Eindruck auf, daß Störungen im Stoffwechsel vorgelegen haben, welche namentlich durch Sauerstoffmangel hervorgerufen worden sind. So sehen wir Tyrosin im Urin auftreten bei langdauernder, tiefer Narkose, im Koma bei einem Diabetiker usw.[1])

Während es sich hier nur um ein vereinzeltes Auftreten von Aminosäuren im Harn handelt, das an die momentanen Verhältnisse gebunden und kein dauerndes ist, kennen wir eine Stoffwechselanomalie, bei der beständig eine Aminosäure in mehr oder weniger großer Menge im Urin erscheint. Es ist dies die Cystinurie.[2]) Bei dieser nicht sehr häufigen Störung im Eiweißabbau tritt Cystin im Harn auf. In kleinen Mengen scheint diese Verbindung in diesem stets vorhanden zu sein.[3]) Bei der genannten Stoffwechselanomalie tritt sie jedoch in größeren Mengen auf und ist oft Veranlassung zur Bildung von Blasensteinen. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß dieses Cystin dem Eiweiß entstammt. Es ist ebenfalls, wie das Eiweißcystin, eine α-Diamino-β-Dithiodilaktylsäure. Die Identität beider Cystinarten ist neuerdings von *Emil Fischer* und *Umetaro Suzuki*[4]) festgestellt worden.

[1]) *Emil Abderhalden:* Abbau und Aufbau der Eiweißkörper im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 17 (40). 1905. — *Emil Abderhalden* und *Alfred Schittenhelm:* Ausscheidung von Tyrosin und Leucin in einem Falle von Cystinurie. Ebenda. **45**. 468 (471). 1905.

[2]) Vgl. *W. F. Loebisch:* Chemische Untersuchung eines Falles von Cystinurie. *Liebigs* Annalen. **182**. 231. 1876. — *A. Niemann:* Beiträge zur Lehre von der Cystinurie beim Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **18**. 232. 1876. — *Wilhelm Ebstein:* Neue Fälle von Cystinurie. Ebenda. **19**. 138. 1877, und Ein Fall von Cystinurie. Ebenda. **30**. 594. 1882. — *Bruno Mester:* Zur Kenntnis der Cystinurie. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **14**. 109. 1890. — *A. Loewy* und *C. Neuberg:* Über Cystinurie. Ebenda. **43**. 338. 1904. — *Carl Alsberg* und *Otto Folin:* Der Eiweißabbau bei Cystinurie. American Journal of Physiol. **14**. 54. 1905. — *Emil Abderhalden:* Familiäre Cystindiathese. Zeitschr. f. physiologische Chemie. **38**. 557. 1903. — *Emil Abderhalden* und *Alfred Schittenhelm:* Ausscheidung von Tyrosin und Leucin in einem Falle von Cystinurie. Ebenda. **45**. 468. 1905.

[3]) *Stadthagen:* Ist annehmbar, daß der normale menschliche Harn Cystin oder diesem nahestehende Verbindungen enthalte? Zeitschr. f. physiol. Chemie. **9**. 129. 1885. — *E. Goldmann* und *E. Baumann:* Zur Kenntnis der schwefelhaltigen Verbindungen des Harns. Ebenda. **12**. 254. 1888.

[4]) *Emil Fischer* und *Umetaro Suzuki:* Zur Kenntnis des Cystins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **45**. 405. 1905.

Über die Deutung der Cystinurie war man lange im Unklaren. Die Entdeckung von *L. v. Udránsky* und *E. Baumann*[1]), daß im Harn eines Cystinurikers Diamine (Putrescin und Kadaverin) sich vorfanden, führte zu der lange Zeit herrschenden Meinung, daß der Cystinurie eine vermehrte Fäulnis im Darme zugrunde liege. Das Cystin sollte im Darme aus dem Eiweiß abgespalten werden, und dann als solches zur Resorption gelangen. Heute wissen wir, daß eine Bildung von Aminosäuren im Darmkanal zu den normalen Vorkommnissen gehört und in keinem Fall deren Ausscheidung im Urin bedingt. Es sind die genannten Diamine auch lange nicht in allen Fällen von Cystinurie aufgefunden worden. Es ist viel wahrscheinlicher, daß sie als eine Störung im Eiweißabbau in den Geweben aufzufassen ist. Daß tatsächlich das Cystin des Nahrungseiweiß zur Resorption und zur Assimilation gelangt, beweist der Umstand, daß die Gewebseiweißstoffe des Cystinurikers sicher Cystin enthalten, und auch eine Verminderung dieser Aminosäure nicht nachweisbar ist. Jedenfalls wird das Cystin beim Abbau der Proteïne im Zellstoffwechsel gebildet und nicht weiter verarbeitet. Es ist schwer zu sagen, weshalb das Cystin in diesen Fällen nicht abgebaut wird. Der Cystinuriker verbrennt ihm zugeführtes Cystin und scheidet sicher nicht allen Cystinschwefel als solchen aus. Am naheliegendsten wäre es gewesen, an irgend eine Veränderung im Cystinmolekül zu denken, die den Zellfermenten einen Angriff unmöglich macht. Wie wir gesehen haben, sind jedoch Steincystin, resp. Harn- und Eiweißcystin identisch. Wir müssen diese Frage noch offen lassen. Eine präzise Beantwortung ist unmöglich. Man kann sich natürlich vorstellen, daß der einen oder anderen Zelle die Fermente fehlen, um das Cystin abzubauen, und es so unverändert zur Ausscheidung gelangt. Eine solche Vorstellung ist vorläufig durch keine experimentellen Beweise gestützt. Sie würde zur Voraussetzung haben, daß schließlich jede Zelle für jede Aminosäure, resp. doch für bestimmte Gruppen von Aminosäuren, besondere Fermente besitzt. Wir müssen betonen, daß uns bis jetzt jeder Beweis für eine solche Annahme fehlt. Es ist jedoch denkbar, daß das Cystin seiner Schwerlöslichkeit wegen eine Sonderstellung einnimmt. Es ist wohl möglich, daß in den Zellen des Cystinurikers Bedingungen herrschen, die das Cystin zur Ausfällung bringen. Daß es tatsächlich im Laufe der Zeit in den Geweben zu großen Cystinanhäufungen kommen kann, beweist ein in letzter Zeit beobachteter Fall[2]), der einen $21\frac{1}{2}$ Monate alten Knaben betrifft. Er starb unter Erscheinungen einer allmählichen Inanition. Bei der Sektion fanden sich alle Organe dicht von Kriställchen von Cystin durchsetzt. Die Milz z. B. war vollständig infiltriert, und man konnte aus ihr mit Leichtigkeit diese Aminosäure in größerer Menge in ganz reinem Zustand isolieren. Es ist von Interesse, daß in diesem Falle Erblichkeit der Cystin-

---

[1]) *L. v. Udránsky* und *E. Baumann:* Über das Vorkommen von Diaminen, sogenannten Ptomainen bei Cystinurie. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **13**. 562. 1889.

[2]) *Emil Abderhalden:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **38**. 557. 1903.

diathese vorlag, und zwar in progressiver Form. Vielleicht wirft auch die Beobachtung, daß neben Cystin auch andere Aminosäuren im Harn sich finden können, ein Licht auf diese seltene Stoffwechselanomalie.[1]) So wurden in einem Fall von Cystinurie neben Cystin noch Leucin und Tyrosin aufgefunden. Es scheint nach diesem Befunde, daß die Cystinurie einer allgemeineren Störung im Eiweißabbau entspricht, als man allgemein annimmt, und daß sie gewissermaßen als der einfachste Fall einer solchen Anomalie zu betrachten ist. Wir möchten immerhin hervorheben, daß ein völlig klares Bild der vorliegenden Stoffwechselstörung einstweilen auf Grund der vorhandenen Untersuchungen nicht gegeben werden kann. Stützen wir unser Urteil über diese Anomalie im Eiweißstoffwechsel nicht allein auf die an Cystinurikern gemachten Beobachtungen, sondern auf unsere Kenntnisse des gesamten Eiweißstoffwechsels in den Geweben, so erscheint es uns als am wahrscheinlichsten, daß wir in der Cystinurie eine Störung im Abbau der Proteïne im Zellstoffwechsel vor uns haben. Umgekehrt können wir das Auftreten von Cystin bei dieser Krankheit als einen weiteren Beweis für die Annahme, daß im intermediären Stoffwechsel Aminosäuren aus Eiweiß gebildet werden, auffassen, wobei allerdings zu bemerken ist, daß sich die eine Vorstellung auf der anderen begründet, und somit eine scharfe Beweisführung nicht möglich ist.

Unser Einblick in den intermediären Abbau der Eiweißkörper ist mit der Feststellung von Aminosäuren im Harn unter bestimmten Bedingungen und der Kenntnis der letzten Abbauprodukte des Eiweiß, des Harnstoffs bei den Säugetieren, resp. der Harnsäure bei Vögeln und Reptilien, noch nicht erschöpft. Es sind im Harn noch Produkte — allerdings zum größten Teil einstweilen unbekannter Natur — vorhanden, die Stickstoff und auch Schwefel enthalten und die ganz offenbar im Zusammenhang mit dem Eiweißstoffwechsel stehen. Wir wollen hier davon absehen, daß im Harn normalerweise eiweißartige Stoffe vorkommen, die recht verschieden beurteilt worden sind. Sie sind höchstwahrscheinlich nicht einheitlich. Sie gehören zum Teil zu den Mucinen, zum Teil in die Gruppe der Nukleoalbumine und stammen wahrscheinlich aus den Harnwegen. Mit dem Eiweißstoffwechsel haben sie nichts zu tun, ebensowenig die in pathologischen Fällen und vor allem bei Erkrankungen der Nieren im Urin in großen Mengen auftretenden Eiweißsubstanzen. Diese beeinflussen den Eiweißstoffwechsel nur indirekt, indem dieses kostbare Material dem Körper fortgesetzt entzogen wird, ohne daß der Organismus sich dessen Energie zunutze machen kann. Es ist wohl möglich, daß eine genaue Untersuchung dieser Eiweißkörper uns Einblicke über den Gang des Eiweißabbaus in den Geweben gewähren würde. Es wäre natürlich von größtem Interesse zu erfahren, woher das bei verschiedenen Nephritisarten auftretende Eiweiß stammt.[2]) Man nimmt zwar allgemein an, daß

[1]) *Emil Fischer* und *Umetaro Suzuki:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 45. 405. 1905 und *Emil Abderhalden* und *Alfred Schittenhelm:* l. c. Ebenda. 45. 468. 1905.

[2]) *Emil Abderhalden:* Klinische Eiweißuntersuchungen. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie. 2. 642. 1905.

in dem Harn unter pathologischen Bedingungen einfach die Serumeiweißkörper, das Serumglobulin und das Serumalbumin, übergehen. So wahrscheinlich eine solche Annahme auch klingt, muß doch betont werden, daß sie nicht für alle Fälle zuzutreffen braucht. Daß normalerweise kein Eiweiß im Harn — ausgenommen sind die genannten Eiweißspuren — auftritt, hat seinen Grund darin, daß die Nierenepithelien, resp. die Epithelien der Glomeruli das kolloidale Eiweiß nicht passieren lassen. Daß wir jedoch nicht in allen Fällen mit einer so einfachen Erklärung durchkommen, beweist das Auftreten eines recht charakteristischen Eiweißkörpers im Harn, des sogenannten *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers. Er findet sich auffallenderweise hauptsächlich bei Sarkombildungen im Knochenmark (Sarcomatosis ossium). Er tritt meist allein im Harn auf und wird somit allein durch die Epithelien der Glomeruli durchgelassen, während die Serumeiweißkörper ganz offenbar zurückgehalten werden. Man könnte daran denken, daß der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper ein weiter abgebautes Eiweiß darstellt und deshalb in die Harnkanälchen hindurch diffundiert.[1]) Diese Annahme ist jedoch unrichtig, denn dieser Eiweißkörper enthält alle jene Aminosäuren, welche ein Charakteristikum dafür abgeben, daß ein irgendwie tiefergehender Eingriff noch nicht erfolgt ist. Eine solche Aminosäure ist das Tyrosin, das bekanntlich so außerordentlich leicht abgespalten wird. Man kann natürlich einwenden, daß das Tyrosin im *Bence-Jones*schen Eiweißkörper in anderer Weise gebunden ist, als in anderen Eiweißarten. Vorläufig liegt noch kein Grund zu einer solchen Annahme vor. Nach seinem Aufbau an Aminosäuren entspricht der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper keinem der beiden Serumproteïne, und dürfte wohl ein Gewebseiweiß vorstellen, das unabgebaut und ohne in die Eiweißkörper des Serums übergeführt worden zu sein, an das Blut abgegeben wird und wahrscheinlich als „blutfremdes“, obwohl körpereigenes Eiweiß zur Ausscheidung gelangt. Es wäre verlockend, derartigen Beziehungen auch bei anderen Eiweißausscheidungen durch die Nieren nachzugehen.

Finden sich derartige Produkte nur unter bestimmten Bedingungen, so enthält der Harn normalerweise offenbar kompliziertere Verbindungen, deren Natur noch nicht aufgeklärt ist, die jedoch nach ihrer elementaren Zusammensetzung in engen Beziehungen zum Eiweißstoffwechsel stehen müssen. Ihr hoher Sauerstoffgehalt stempelt sie zu Oxydationsprodukten des Eiweiß. Ihr Vorkommen läßt vermuten, daß der Abbau des Eiweißmoleküls nach verschiedenen Richtungen verlaufen kann, und daß unsere Vorstellung, daß das Eiweiß im Zellstoffwechsel über die Aminosäuren ab-

---

[1]) *Emil Abderhalden* und *Otto Rostoski:* Beitrag zur Kenntnis des *Bence-Jones*schen Eiweißkörpers. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 125. 1905. — Vgl. auch *Alexander Ellinger:* Das Vorkommen des *Bence-Jones*schen Körpers im Harn bei Tumoren des Knochenmarkes und seine diagnostische Bedeutung. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **62**. 255. 1899. — *Adolf Magnus-Levy:* Über den *Bence-Jones*schen Eiweißkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **30**. 200.1900. — *Felix Reach*: Ein Beitrag zur Kenntnis der *Bence-Jones*schen Albuminurie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **82**. 390. 1905.

gebaut wird, nicht für den gesamten Eiweißabbau zutrifft. Es ist wohl möglich, daß ein Teil des Eiweiß in noch unbekannter Weise, ohne vorher gespalten zu werden, zur Oxydation gelangt. Es ist nicht ausgeschlossen, daß für diese Art des Eiweißabbaus der schon erwähnte, gegen die Einwirkung der proteolytischen Fermente sehr resistente Komplex von Aminosäuren in Betracht kommt. Jedenfalls dürfen wir von der Aufklärung dieser Produkte einen weiteren Einblick in den intermediären Eiweißstoffwechsel erwarten. Wir können hier nur die Namen dieser Verbindungen anführen und betonen, daß für keine derselben ein Beweis für ihre Einheitlichkeit vorliegt. *Bondzyński* und *Gottlieb*[1]) unterscheiden zunächst eine Oxyproteïnsäure und eine Alloxyproteïnsäure. In neuester Zeit ist noch die Antoxyproteïnsäure hinzugekommen. Sie enthalten alle Schwefel und Stickstoff und sehr reichlich Sauerstoff.

Die folgenden Zahlen sollen einen Einblick in ihre Zusammensetzung geben. Die Antoxyproteïnsäure enthält 43·21% C, 4·91% H, 24·40% N, 0·61% S und 26·33% O; die Oxyproteïnsäure 39·62% C, 5·64% H, 18·08% N, 1·12% S und 35·54% O und die Alloxyproteïnsäure 41·33% C, 5·70% H, 13·55% N, 2·19% S und 37·23% O. Wir haben noch zu erwähnen, daß *O. Thiele*[2]) im Harn eine Uroferrinsäure beschrieben hat, die offenbar auch in die Gruppe dieser Verbindungen hineingehört. Sie ergab bei der Spaltung im Rohr mit Salzsäure Melaninstoffe, Kohlensäure, Ammoniak, organische schwefelhaltige Verbindungen, Schwefelwasserstoff und Asparaginsäure. Wir müssen noch hervorheben, daß diese Stoffe keine Eiweißreaktionen geben. Die Biuretprobe fällt negativ aus und ebenso die *Millon*sche Probe und die übrigen für das Eiweiß und dessen nächste Abbauprodukte charakteristischen Reaktionen. Wir müssen uns vorläufig mit der Aufzählung dieser Produkte genügen. Vielleicht wirft in die Entstehung dieser Produkte der Nachweis einiges Licht, daß aus dem Harn in ganz ähnlicher Weise, wie die Alloxyproteïnsäure und Oxyproteïnsäure gewonnen wurde, sich ein schwer dialysierbarer Körper isolieren läßt, der offenbar ein recht kompliziertes Gemisch darstellt, jedoch keine freien Aminosäuren enthält. Diese können jedoch aus ihm gewonnen werden, wenn die genannte Substanz mit konzentrierter Salzsäure aufgespalten wird.[3])

---

[1]) *St. Bondzyński* und *Gottlieb:* Über einen bisher unbekannten Harnbestandteil, die Oxyproteïnsäure. Zentralblatt f. d. med. Wissensch. **1897**. Nr. 33. 577. — *St. Bondzyński* und *Panek:* Über Alloxyproteïnsäure, einen normalen Harnbestandteil. Bulletin de l'acad. des sciences de Crascovie. Octobre 1902, und Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 2959. 1902. — *St. Bondzyński, St. Dombrowski* und *K. Panek:* Über die Gruppe von stickstoff- und schwefelhaltigen organischen Säuren, welche im normalen Menschenharn enthalten sind. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **45**. 83. 1905. — *Fritz Pregl:* Über die Ursache der hohen Werte des C-N-Quotienten im normalen menschlichen Harn. *Pflügers* Archiv. **75**. 87. 1899.

[2]) *O. Thiele:* Über Uroferrinsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **37**. 251. 1903.

[3]) *Emil Abderhalden* und *Fritz Pregl:* Über einen im normalen menschlichen Harn vorkommenden, schwer dialysierbaren Eiweißabkömmling. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 19. 1905.

Es ließen sich dann Glykokoll, Alanin, Leucin und Glutaminsäure isolieren, und Phenylalanin und Asparaginsäure nachweisen. Tyrosin enthielt die Substanz keines. Es ist sehr wohl möglich, daß dieses Produkt einen nur teilweise abgebauten Rest von Eiweiß darstellt, der der weiteren Zerstörung entgangen ist. Es läßt sich vorläufig über seine Beziehungen zu den eben angeführten Säuren nichts aussagen.

Bei der Besprechung der Abbauprodukte des Tyrosins und des Phenylalanins haben wir bereits zweier Oxysäuren Erwähnung getan, die bei einer eigentümlichen, sehr seltenen Stoffwechselanomalie im Harn auftreten, nämlich bei der Alkaptonurie. Als Alkapton bezeichnete seinerzeit *Bödeker*[1]) eine von ihm im Harn eines Diabetikers entdeckte Substanz, welche diesem zwei Merkmale verlieh. Einmal zeigte der Urin ein sehr bedeutendes Reduktionsvermögen und namentlich die Eigenschaft, nach Zusatz von Alkali sich unter Sauerstoffaufnahme dunkelbraun bis schwarz zu färben. Dieses „Alkapton" ist von *M. Wolkow* und *E. Baumann*[2]) aus dem Harn isoliert und seiner Zusammensetzung nach völlig aufgeklärt worden, nachdem vorher schon *Kirk*[3]) aus dem Harn von drei Kindern derselben Familie eine kristallisierte Säure gewonnen hatte. Er erkannte bald, daß sie aus einem Gemenge zweier Körper bestand. Die eine Verbindung nannte er Uroleucinsäure und die andere Uroxanthinsäure. Letztere ist offenbar identisch mit der von *Wolkow* und *Baumann* als Homogentisinsäure bezeichneten Verbindung. Ihre Konstitution ist von diesen Autoren aufgeklärt worden.[4]) Sie ist eine Dioxyphenylessigsäure. Die Uroleucinsäure dagegen entspricht einer Dioxyphenyl-α-Milchsäure. Sie ist bis jetzt nur in vereinzelten Fällen von Alkaptonurie aufgefunden worden und ist offenbar als eine Vorstufe der Homogentisinsäure aufzufassen. *Wolkow* und *Baumann* haben auch bereits die Quelle dieser Säuren entdeckt und auch die Auffassung der ganzen Erscheinung vollkommen geklärt. Die Alkaptonurie ist nicht als eine Krankheit zu betrachten, sie stellt vielmehr eine Anomalie des Stoffwechsels dar, welche, ohne irgendwelche Störungen zu verursachen, während des ganzen Lebens bestehen kann. Es ist von großem Interesse, daß sie oft bei mehreren Gliedern derselben Familie auftritt. Was nun die Herkunft der Homogentisin- und Uroleucinsäure anbetrifft, so war es naheliegend, an die aus dem Eiweiß stammende aromatische Gruppe zu denken. Daß im Harn eine ganze Anzahl von Abbauprodukten auftreten können, die direkt aus der genannten

---

[1]) *Bödeker:* Über das Alkapton, ein neuer Beitrag zur Frage: welche Stoffe des Harns können Kupferreduktion bewirken? Zeitschr. f. rationelle Medizin. **7**. 130. 1859, und Annalen der Chemie. **117**. 98. 1861.

[2]) *M. Wolkow* und *E. Baumann:* Über das Wesen der Alkaptonurie. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **15**. 228. 1891. Hier findet sich auch die ältere Literatur.

[3]) *Kirk:* On a new acid found in human urine, which darkens with alkalies. Brit. med. Journal. **2**. 1017. 1886, und Journal of anatomy and physiology. **23**. 69. 1889.

[4]) *E. Baumann* und *S. Fraenkel:* Über die Synthese der Homogentisinsäure. Zeitschrift f. physiol. Chemie. **20**. 219. 1894.

Quelle stammen, haben wir bereits erwähnt. Als einziger, regelmäßig vorkommender und leicht zugänglicher aromatischer Baustein des Eiweiß war bis vor kurzem nur das Tyrosin bekannt. Von ihm stammen die p-Oxyphenylpropionsäure, die p-Oxyphenylessigsäure, das p-Kresol und das Phenol ab. Daß nun auch die Säuren des Alkaptonharns auf das Tyrosin zurückzuführen sind, bewiesen *Wolkow* und *Baumann* durch Fütterungsversuche. Sie fanden, daß der Eingabe von Tyrosin an einen mit Alkaptonurie behafteten Mann eine entsprechende Steigerung der Alkaptonsäureausscheidung folgte. *Wolkow* und *Baumann* weisen in ihrer genannten Arbeit bereits auf eine weitere Quelle der Alkaptonsäuren hin, nämlich auf das Phenylalanin, die Phenylaminopropionsäure.[1]) Diese aromatische Aminosäure stand diesen Forschern in ausreichenden Mengen nicht zur Verfügung. Sie mußten, wie sie selbst betonen, sich auf die Untersuchung des Zusammenhanges der Alkaptonsäuren mit dem Tyrosin beschränken. In neuester Zeit ist nun durch die Methoden *Emil Fischers* zur Isolierung der Spaltprodukte der Proteïne das Phenylalanin nicht nur in größeren Mengen zugänglich geworden, sondern es ist zugleich seine ganz allgemeine Verbreitung als Baustein der Eiweißstoffe erkannt worden. Es fehlt nur wenigen Eiweißkörpern und ist verbreiteter als das Tyrosin. Auf Grund dieser Erkenntnis ist in neuester Zeit das nunmehr leicht zugängliche Phenylalanin ebenfalls auf seine Beziehungen zu den Alkaptonsäuren untersucht worden. *W. Falta* und *Leo Langstein*[2]) fanden, daß diese Aminosäure in ganz gleicher Weise wie das Tyrosin bei seiner Eingabe an einen mit Alkaptonurie behafteten Mann die Ausscheidung der Homogentisinsäure steigerte. Es sind somit beide aromatische Bausteine des Eiweiß als Ausgangsmaterial für die Bildung der Alkaptonsäuren zu betrachten.[3]) Es ist wichtig, daß offenbar, soweit unsere Kenntnisse reichen, das gesamte Phenylalanin und Tyrosin der Nahrungseiweißstoffe beim Alkaptonuriker in die Alkaptonsäuren übergehen, und somit die Störung im Abbau dieser Aminosäuren eine recht vollkommene zu sein scheint.

Eine Vergleichung der Konstitution des Tyrosins und des Phenylalanins mit derjenigen der beiden Alkaptonsäuren zeigt uns, daß die Entstehung der letzteren aus den ersteren keinen ganz einfachen Prozeß darstellt.

Phenylalanin	Tyrosin
C_6H_5 (Benzolring)	OH — C_6H_4 (Benzolring)
$CH_2 . CH . NH_2 . COOH$	$CH_2 . CH . NH_2 . COOH$

[1]) *M. Wolkow* und *E. Baumann:* l. c. S. 266.

[2]) *W. Falta* und *Leo Langstein:* Die Entstehung von Homogentisinsäure aus Phenylalanin. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 37. 513. 1903.

[3]) Vgl. auch *Archibald E. Garrod* und *T. Shirley Hele:* Die Einheit der Homogentisinsäureausscheidung bei der Alkaptonurie. Journal of Physiol. 33. 198. 1905.

$$HO\text{-}C_6H_3(OH)\text{-}CH_2 . CH(OH) . COOH$$

Uroleucinsäure

$$HO\text{-}C_6H_3(OH)\text{-}CH_2 . COOH$$

Homogentisinsäure.

Tyrosin ist eine para-Oxyphenyl-α-aminopropionsäure und Phenylalanin eine Phenyl-α-aminopropionsäure. Alle Abbauprodukte des Tyrosins, welche wir teils als Fäulnisprodukte, teils als Produkte des intermediären Stoffwechsels kennen gelernt haben, gehören, wie das Tyrosin, selbst der Parareihe an. Wie die angeführten Konstitutionsformeln der Homogentisin- und der Uroleucinsäure beweisen, ist dies bei diesen nicht der Fall. Es hält in der Tat schwer, die Entstehung der beiden Alkaptonsäuren aus den bekannten aromatischen Bestandteilen der Proteïne zu erklären. Bei der Umwandlung des Tyrosins in Homogentisinsäure muß zunächst die Hydroxylgruppe offenbar entfernt werden, sei es, daß sie abgespalten wird, sei es, daß sie wandert. Durch Oxydation werden dann an zwei anderen Stellen des Benzolrings zwei neue zueinander in Parastellung befindliche OH-Gruppen erzeugt. Die Umwandlung der Seitenkette der Aminopropionsäure in den Essigsäurerest hat nichts Auffallendes an sich und dürfte durch einfache Desamidierung erfolgen.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Homogentisinsäure nicht direkt aus dem Tyrosin hervorgeht, sondern aus der aus ihm gebildeten p-Oxyphenylessigsäure. Hier setzt offenbar die Anomalie im weiteren Abbau des Tyrosins ein. Beim Phenylalanin ist die entsprechende Abbaustufe die Phenylessigsäure. Diese letztere geht allerdings, wie *Embden*[1]) nachgewiesen hat, bei ihrer Eingabe nicht in die Alkaptonsäuren über. Es darf jedoch aus dem Ausfall dieses Versuches nicht mit voller Sicherheit geschlossen werden, daß nun die Phenylessigsäure nicht als eines der ersten Abbauprodukte des Phenylalanins auch beim Alkaptonuriker zu betrachten ist. Es ist natürlich auch nicht ausgeschlossen, daß der Abbau der genannten Aminosäure zum vorneherein abnorm einsetzt. Es ist wiederholt der Versuch gemacht worden, die Homogentisinsäure als ein ganz normales intermediäres Abbauprodukt des Tyrosins und Phenylalanins hinzustellen.[2]) Die Alkaptonurie wäre nach dieser Auffassung als eine Hemmung in der vollständigen Verbrennung des Benzolkerns aufzufassen. Die Entstehung der Homogentisinsäure würde als eine der Sprengung des Benzolrings vorausgehende Oxydation anzusehen sein. Der mit Alkaptonurie Behaftete vermag diesen Prozeß nicht zu Ende zu führen, und so kommt uns bei dieser Stoffwechselanomalie ein Abbauprodukt des intermediären Stoffwechsels zu Gesicht, das uns sonst immer verborgen geblieben wäre. Es hat in der

[1]) *Heinrich Embden:* Beiträge zur Kenntnis der Alkaptonurie. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **18**. 304. (317). 1894.

[2]) *L. Garnier* und *S. Voisin:* Über Alkaptonurie. Archiv d. physiol. Gesellsch. **5**. 224. 1892. — *Otto Neubauer* und *W. Falta*: Über das Schicksal einiger aromatischer Säuren bei der Alkaptonurie. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 81. 1904.

Tat etwas Verlockendes für sich, die Alkaptonurie als eine einfache Hemmung im normalen Tyrosin- und Phenylalanin-Abbau aufzufassen. Es läßt sich nicht leugnen, daß diese Annahme in den Versuchen von *Otto Neubauer* und *W. Falta* manche Stütze findet. Andrerseits muß betont werden, daß diese Vorstellung der Bildung der Alkaptonsäuren immerhin nur eine Hypothese ist und einer scharfen, überzeugenden Beweisführung entbehrt.

Die Homogentisinsäure ist nicht allein bei dieser seltenen Stoffwechselanomalie aufgefunden worden. Wir sind ihr bereits begegnet. Sie entsteht auch in Wurzelspitzen aus Tyrosin, wie *Bertel*[1]) nachgewiesen hat, und läßt sich in größerer Menge isolieren, wenn der weitere Abbau z. B. durch Chloroformeinwirkung gehemmt wird. Dann häuft sich die Homogentisinsäure, die normalerweise rasch weiter verbrannt wird, in größerer Menge an und kann nun nachgewiesen werden. Dieser sehr wichtige Befund macht es recht wahrscheinlich, daß die Pflanze ihr Tyrosin und wahrscheinlich auch ihr Phenylalanin in ganz entsprechender Weise abbaut, wie die tierische Zelle. Auch sie desamidiert offenbar das Tyrosin, es entsteht zunächst p-Oxyphenylpropionsäure, dann p-Oxyphenylessigsäure und nun durch Oxydation des Benzolringes Homogentisinsäure unter gleichzeitiger Abspaltung oder vielleicht Wanderung der in Parastellung befindlichen OH-Gruppe.

Über den Entstehungsort der Alkaptonsäuren im Organismus des Alkaptonurikers war man sich recht lange im Unklaren. *Wolkow* und *Baumann* verlegten ihre Bildung in den obersten Teil des Darmes, und zwar sollten Mikroorganismen beteiligt sein. Heute wissen wir, daß die Alkaptonsäuren höchstwahrscheinlich erst in den Geweben selbst entstehen. Es gilt dies, nach unseren Kenntnissen, in erster Linie von dem aus dem Phenylalanin hervorgehenden Anteil derselben, denn diese Aminosäure wird, soviel wir wissen, im Darmkanal unter der Einwirkung der proteolytischen Fermente nicht frei. Anders verhält sich das Tyrosin. Dieses wird in großer Menge bereits im Darm abgespalten. Es gelangt unter normalen Umständen sicher zum allergrößten Teil zur Resorption und beteiligt sich offenbar auch beim Alkaptonuriker am Aufbau des Eiweiß, denn dessen Bluteiweißkörper zeigen denselben Gehalt an Phenylalanin und Tyrosin wie in der Norm.[2]) Ein kleiner Teil des Tyrosins wird wohl stets im Darme ein Raub der Bakterien, und so gelangen die verschiedenen, wiederholt erwähnten Abbauprodukte bis zum Phenol herunter zur Resorption. Die Übergangsprodukte, die p-Oxyphenylpropionsäure und die p-Oxyphenylessigsäure, können natürlich auch als Quelle der Alkaptonsäuren dienen. Ihre Hauptmasse wird je-

---

[1]) *R. Bertel:* Über Tyrosinabbau in Keimpflanzen. Berichte d. Deutschen botanischen Gesellsch. **20**. 454. 1902. — Vgl. auch *M. Gonnermann:* Homogentisinsäure, ein Bestandteil der Rüben, die farbenbedingende Substanz dunkler Rübensäfte. *Pflügers* Archiv. **82**. 289. 1901; und *Czapek:* Berichte der Deutschen botanischen Gesellsch. **21**. 229. 1903.

[2]) *Emil Abderhalden* und *W. Falta:* Die Zusammensetzung der Bluteiweißstoffe in einem Falle von Alkaptonurie. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **39**. 143. 1903.

doch offenbar erst im Zellstoffwechsel gebildet, nachdem die Zelle die Proteïne in ihre Bestandteile zerlegt hat und nun die Aminosäuren völlig abbaut. Hier setzt die Anomalie resp. Hemmung ein.

Wenn wir alles, was wir über die Proteïne selbst, ihre Zusammensetzung und ihren Aufbau wissen, und was uns die Erfahrungen über die Verdauung, Resorption und Assimilation der Nahrungseiweißstoffe lehren, und was die Versuche über ihre Umwandlungen und ihren endlichen Abbau in den Geweben ergeben haben, zusammenfassen, so kommen wir ganz allmählich doch zu einer recht klaren Vorstellung des gesamten Eiweißstoffwechsels. Allerdings sind noch unzählige Brücken rein provisorisch, aus Analogieschlüssen und Wahrscheinlichkeitsbeweisen hervorgegangen, von einem festen Grund zu einem anderen hinübergeschlagen worden, noch durchwebt die Hypothese in dichten Zügen alle unsere Vorstellungen; wir zweifeln jedoch nicht daran, daß die Fortschritte der Eiweißchemie eine Position nach der anderen festigen und mehr und mehr für die „Annahmen" die Tatsachen sprechen werden.

Vorlesung XIII.

Die Nukleoproteïde und ihre Spaltprodukte.

Bei der Besprechung der Proteïne haben wir nur ganz kurz derjenigen gedacht, welche nicht für sich allein, sondern nur mit einem zweiten Atomkomplex gebunden, in den Geweben sich vorfinden. Zu diesen zusammengesetzten Proteïnen, auch Proteïde genannt, gehören die Nukleoproteïde. Sie nehmen im Haushalt nicht nur der tierischen, sondern auch der pflanzlichen Zelle eine wichtige Stellung ein. Sie sind sehr verbreitet und finden sich hauptsächlich in den Zellkernen. Es ist vorläufig schwer zu sagen, ob die unter dem Namen Nukleoproteïde zusammengefaßten Stoffe in gewissen Grenzen einheitlicher Natur sind. Sie lassen sich schwer reinigen und sind vorläufig hauptsächlich durch ihre Spaltprodukte charakterisiert. Es scheint nach allem, was wir wissen, daß vor allem der Eiweißpaarling recht verschiedener Natur sein kann. Wir finden namentlich Histone und Protaminarten. Auch der andere Paarling, auf den wir gleich eingehen werden, zeigt je nach der Art und Abstammung des Nukleoproteïds einen recht verschiedenartigen Aufbau. Wenn wir die vorliegenden Angaben über diese Körperklasse überblicken, dann drängt sich unwillkürlich der Gedanke auf, daß ein präzises Urteil über den Aufbau der Nukleoproteïde schon deshalb nicht möglich ist, weil sicher je nach der Methode der Isolierung dieser Proteïde verschieden reine, oder vielleicht besser ausgedrückt, zum Teil verschiedene, stark veränderte Produkte den einzelnen Untersuchungen vorgelegen haben. Der Eiweißpaarling vereinigt in sich alle jene Eigenschaften, die den Proteïnen zukommen. Vor allem zeigt er auch die Erscheinung der Denaturierung, die oft in unerwünschter Weise einem isolierten Produkt eine ganz neue Eigenschaft aufprägt, und dadurch eine scheinbar neue Verbindung vortäuschen kann. Wir sind genötigt, die Nukleoproteïde aus den Zellen selbst herauszuholen, d. h. aus einem Gemisch der verschiedenartigsten Eiweißkörper. Der Umstand, daß in den verschiedenen Nukleoproteïden die beiden Paarlinge in verschieden fester Bindung sich vorfinden, kann gleichfalls zu Täuschungen

führen und verhindert vor allem jeden energischen Eingriff im Bestreben einer möglichsten Reinigung des isolierten Produktes.

Es ist aus allen diesen Verhältnissen heraus kein Wunder, daß die Existenz der Nukleoproteïde, deren Kenntnis wir vor allem *F. Miescher* verdanken, wiederholt in Frage gestellt worden ist. Der nicht eiweißartige Paarling, die Nukleïnsäure, fällt an und für sich Eiweiß. Es wäre denkbar gewesen, daß sie bei der Isolierung der Proteïde, wie wir früher schon erwähnt haben, ebenfalls ihre fällende Wirkung entfaltet, und so mit dem Eiweiß zusammen scheinbar gebunden zur Beobachtung kommt. Es ist jedoch gelungen, durch Aussalzen ebenfalls Nukleoproteïde zu gewinnen. Wenn wir auch nicht daran zweifeln, daß derartige Verbindungen besonders der basischen Eiweißkörper, wie der Histone und Protamine, mit Säuren wie der Nukleïnsäure existieren, so müssen wir doch zugeben, daß ein zwingender Beweis für eine derartige Bindung in der Zelle selbst bis jetzt nicht erbracht ist. Wir sind uns gewohnt, Stoffe, auf die wir immer wieder an bestimmten Orten treffen und nie vermissen, als besonders wichtig für die Funktionen der Zelle und Gewebe anzusehen, besonders auch dann, wenn wir ihnen in Zellteilen begegnen, denen wir eine große Bedeutung zuschreiben. Es ist sehr wahrscheinlich, daß wir mit diesem Vorgehen im Recht sind, wir würden jedoch den wahren Stand unseres Wissens verdunkeln, wenn wir nicht hervorheben würden, daß uns ein exakter Einblick in die Bedeutung der Nukleoproteïde bis jetzt versagt ist, und daß wir vorläufig nicht wissen, in welcher Art sie sich am Zellstoffwechsel beteiligen.

Wie wir bereits angeführt haben, bestehen die Nukleoproteïde aus einem Eiweißanteil und aus Nukleïnsäure. Es ist noch recht unklar, wie man sich den Aufbau der Proteïde aus diesen beiden Komponenten vorzustellen hat. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die Spaltung in Eiweiß und Nukleïnsäure nicht so einfach vor sich geht. Man gewinnt den Eindruck, als ob die Nukleïnsäure mit zwei Teilen Eiweiß verbunden ist. Der eine Teil ist leicht abspaltbar, der andere schwerer. Wir haben bereits das Schema erwähnt, das diesem Verhalten Ausdruck geben soll:

Nukleoproteïd
/\
Eiweiß Nukleïn
/\
Eiweiß Nukleïnsäure.

Es bleibt bei der Abspaltung des Eiweiß aus dem Nukleoproteïd ein Teil des Proteïns an der Nukleïnsäure hängen. Dieses Produkt wird als Nukleïn bezeichnet. Es ist von *Miescher* zum erstenmal beobachtet worden, als er ein Nukleoproteïd mit Pepsin und Salzsäure verdaute. Das leichter abspaltbare Eiweiß wird abgebaut, während das Nukleïn ausfällt. Wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, kann das Nukleïn durch das aktive Pepsin gespalten werden, so daß dann reine Nukleïnsäuren übrig bleiben.

Uns interessieren hier vor allem die **Nukleïnsäuren**. Den Eiweißpaarling haben wir, soweit er bekannt ist, schon besprochen. Alle Nukleïnsäuren enthalten **Phosphor**. Bei ihrer Spaltung entstehen **Phosphorsäure** und **Nukleïnbasen**. Es sind dies nicht die einzigen bei der Aufspaltung von Nukleïnsäuren erhaltenen Produkte. Es ist gelungen, aus einigen eine **Kohlehydratgruppe** abzuspalten und aus anderen Verbindungen, die den **Pyrimidinen** zugehören. Wir wollen hier zunächst alle bekannten Spaltprodukte der verschiedenartigsten Nukleïnsäuren besprechen und uns vorläufig um die Zusammensetzung der einzelnen Arten von diesen Säuren nicht kümmern. Die bis jetzt bekannten Nukleïnsäuren sind alle amorph und reagieren sauer. Sie lösen sich leicht in ammoniakalischem oder alkalihaltigem Wasser und geben mit Schwermetallen unlösliche Salze.

Unter den Spaltprodukten der Nukleïnsäuren begegnen wir, wie schon erwähnt, ganz regelmäßig der **Phosphorsäure**. In welcher Weise sie gebunden ist, ist unbekannt. Von ganz besonderem Interesse ist das Auftreten von Verbindungen aus der Gruppe der **Purinbasen**. Die Art derselben wechselt und auch die Zahl der am Aufbau der verschiedenen Nukleïnsäuren beteiligten Basen ist eine verschiedene. Schon *J. Piccard*[1]) war auf diese Verbindungen bei der Untersuchung der Nukleïne gestoßen. Ihre allgemeine Verbreitung und die Art der vorhandenen Purinbasen haben uns vor allem die zahlreichen Beobachtungen von *A. Kossel*[2]) gelehrt.

Wir wollen vorweg nehmen, daß die Purinbasen in sehr naher Beziehung zu einem wichtigen Stoffwechselendprodukte, zu der **Harnsäure**, stehen, und zwar nicht nur von der rein chemischen Seite aus, sondern es sind in neuester Zeit sehr innige Beziehungen auch durch das biologische Experiment nachgewiesen worden. Wir wollen deshalb ganz kurz das Wichtigste über die Konstitution dieser Körperklasse an dieser Stelle erörtern. Es wird uns dann leichter fallen, die einzelnen Purinbasen auf ihrem Wege durch den Organismus und ihren Anteil am Stoffwechsel zu beurteilen.

Die **Harnsäure**, das am längsten bekannte Glied dieser Reihe, ist schon 1776 von *Scheele*[3]) und *Bergmann*[4]) im Harn und in Blasensteinen aufgefunden worden. Wir wollen noch erwähnen, daß *Pearson*[5]) bereits er-

---

[1]) *J. Piccard:* Über Protamin, Guanin und Sarkin als Bestandteile des Lachsspermas. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **7**. 1714. 1874.

[2]) *A. Kossel:* Über das Nukleïn der Hefe. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **4**. 290. 1880. Zur Chemie des Zellkernes. Ebenda. **7**. 7. 1882. — Weitere Beiträge zur Chemie des Zellkernes. Ebenda. **10**. 248. 1886. — Über das Adenin. Ebenda. **12**. 241. 1888.

[3]) *Karl Wilhelm Scheele:* Examen chemicum Calculi urinarii. Opuscula II. 73. 1876.

[4]) *Tobern Bergmann:* Opuscula IV. 232. 1876. — Es sei bezüglich der Entwicklung der Kenntnis der Harnsäuregruppe in erster Linie auf den seine eigenen Untersuchungen zusammenfassenden Vortrag von *Emil Fischer:* Synthesen in der Puringruppe. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **32**. 435. 1899, verwiesen. Vgl. auch Synthesen in der Purin- und Zuckergruppe. Friedr. Vieweg & Sohn. Braunschweig 1903. — Vgl. ferner *Karl Bunte:* Zur Geschichte der Konstitution der Harnsäure. Inaug.-Diss. Berlin 1905.

[5]) *Pearson:* Philosophical Transactions of the Royal Society. London. 15. 1798.

kannte, daß die Harnsäure in den Gichtknoten enthalten ist, und daß kurze Zeit darauf *Fourcroy* und *Vauquelin*[1]) die Harnsäure als wesentlichsten Bestandteil der Vogelexkremente feststellten. Schließlich fand 1815 *William Prout*[2]), daß die Exkremente der Boa constrictor zu 90% aus Harnsäure bestehen.

Die Harnsäure ist schon von *Liebig* eingehend untersucht worden. Es sind auch eine Anzahl von wichtigen Abbauprodukten bekannt geworden, ohne daß es jedoch gelungen wäre, die Konstitution der Harnsäure sicherzustellen. *Wöhler* und *Liebig*[3]) betonten bereits ihre nahen Beziehungen zum Allantoin, einem damals schon bekannten Bestandteil der Allantoisflüssigkeit. Durch Abbau mit Salpetersäure erhielten sie Harnstoff und Alloxan. Von letzterer aus kamen sie zu einer ganzen Reihe von in nahen Beziehungen zueinander stehenden Verbindungen. Eine gründliche Aufklärung des Alloxans und seiner nächsten Abkömmlinge verdanken wir *Adolf Baeyer*.[4]) Hervorheben wollen wir ferner die Beobachtung *A. Streckers*[5]), daß die Harnsäure beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure im eingeschlossenen Rohre auf 170° C unter Wasseraufnahme in Glykokoll, Kohlensäure und Ammoniak zerfällt.

$$\underbrace{C_5H_4N_4O_3}_{\text{Harnsäure}} + 5\,H_2O = \underbrace{CH_2\,.\,(NH_2)\,.\,COOH}_{\text{Glykokoll}} + 3\,CO_2 + 3\,NH_3.$$

Strecker betrachtete nach diesem Zerfall die Harnsäure als ein mit Cyansäure gepaartes Glykokoll, indem er annahm, daß zunächst die Harnsäure in Glykokoll und Cyansäure zerfällt, und letztere dann in Kohlensäure und Ammoniak.

$$C_5H_4N_4O_3 + 2\,H_2O = CH_2(NH_2)\,.\,COOH + 3\,CONH.$$

Dieser Abbau der Harnsäure hat deshalb ein ganz besonderes Interesse erregt, weil, auf dieser Beobachtung fußend, *Horbaczewski*[6]) Harnsäure durch Zusammenschmelzen von Glykokoll und Harnstoff bei 220 bis 230° C dargestellt hat.

$$3\,CO\begin{matrix}\diagup NH_2\\ \diagdown NH_2\end{matrix} + CH_2\,.\,NH_2\,.\,COOH = C_5H_4N_4O_3 + 3\,NH_3 + 2\,H_2O.$$

Beim Erhitzen des Harnstoffs entweicht Ammoniak, und es bildet sich Cyansäure, die dann auf das Glykokoll einwirken kann. Eine weitere Synthese

[1]) *Fourcroy* und *Vauquelin:* Sur le guano, ou sur l'engrais naturel des ilots de la mer du Sud, près du Perou. Annales de chimie. **56**. 258. 1805.

[2]) *William Prout:* Analysis of the excrements of the Boa constrictor. Annals of Philosophy. **5**. 413. 1815.

[3]) *F. Wöhler* und *J. Liebig:* Untersuchungen über die Natur der Harnsäure. *Liebigs* Annalen. **26**. 241. 1838.

[4]) *Adolf v. Baeyer:* Vgl. seine gesammelten Werke. Friedrich Vieweg & Sohn. Braunschweig 1905. .Bd. I. S. 57ff.

[5]) *A. Strecker:* Bildung von Glykokoll aus Harnsäure. *Liebigs* Annalen. **146**. 142. 1868.

[6]) *Joh. Horbaczewski:* Synthese der Harnsäure. Monatshefte f. Chemie. **3**. 796. 1882. — Über die künstliche Harnsäure und Methylharnsäure. Ebenda. **6**. 356.

gelang durch Schmelzen von Harnstoff mit Trichlormilchsäureamid.

$$2\,CO\begin{matrix}\diagup NH_2\\ \diagdown NH_2\end{matrix} + C_3\,Cl_3\,O_2\,H_2\,.\,NH_2 = H_2\,O + NH_4\,Cl + 2\,HCl + C_5\,H_4\,N_4\,O_3.$$

Diese Synthesen führten zu keinem genauen Einblick in den Aufbau der Harnsäure. Es ist erst durch die groß angelegte, systematische Untersuchung von *Emil Fischer* gelungen, mit einem Schlage Licht in die ganze Gruppe der Purine und ihrer Derivate zu bringen. Auf seinen Arbeiten ruht nicht nur die ganze Chemie der in diese Gruppe hineingehörenden Verbindungen, sondern auch die gesamte biologische Forschung auf diesem Gebiete.

Wir können an dieser Stelle auf die Entwicklung der ganzen Forschungen *Emil Fischers* nicht eingehen, sondern nur die für uns wichtigsten Punkte herausgreifen.[1]) Uns kommt es hier in erster Linie darauf an, die Beziehungen der einzelnen Vertreter dieser Klasse zueinander festzustellen. *Emil Fischer* hat beim Beginn seiner Untersuchungen der ganzen Gruppe einen bestimmten Kern, das Purin, zugrunde gelegt, auf den er alle Abkömmlinge bezogen hat. Es ist ihm später auch gelungen, das Purin selbst zu gewinnen und so den Schlußstein zu seinen gesamten Untersuchungen der Harnsäuregruppe zu legen. Dieses Purin ist eine starke Base. Es ist sehr leicht löslich in Wasser. Seine Konstitution ergibt sich aus seiner Darstellung. Das Purin hat folgende Struktur:

```
N = CH
|    |
HC   C—NH
‖    ‖    \
N —  C—N  // CH
```

Purin.

Um eine einheitliche Nomenklatur der zahlreichen Verbindungen dieser Gruppe zu ermöglichen, hat *Emil Fischer* den Purinkern in der folgenden Weise numeriert:

```
N1—C6
|    |
C2   C5—N7
|    |      \
|    |       C8
|    |      //
N3—C4—N9
```

Wir werden uns im Folgenden auf dieses Schema beziehen.

---

[1]) Vgl. außer der schon erwähnten zusammenfassenden Arbeit *Emil Fischers:* Über die Konstitution des Kaffeïns, Xanthins, Hypoxanthins und verwandter Basen. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **30**. 549. 1897. — Synthese des Theobromins. Ebenda. **30**. 1839. 1897. — Synthese des Hypoxanthins, Xanthins, Adenins und Guanins. Ebenda. **30**. 2226. 1897. — Neue Synthese des Adenins und seiner Methylderivate. Ebenda. **31**. 104. 1898.

Der Harnsäure selbst kommt folgende Strukturformel zu:

```
HN—CO
|   |
CO  C—NH
|   ‖   >CO
HN—C—NH
```

Harnsäure = 2.6.8-Trioxypurin.

Diese Formel steht im Einklang mit den folgenden wichtigen Umwandlungen der Harnsäure.

Sie liefert beim Erhitzen mit Jodwasserstoff und rauchender Salzsäure im Einschlußrohr, wie schon erwähnt, Glykokoll, Kohlensäure und Ammoniak.

Bei der Oxydation mit Salpetersäure oder Chlor entsteht aus Harnsäure Alloxan und Harnstoff. Alloxan ist Mesoxalylharnstoff:

```
HN—CO                              NH—CO
|   |                              |   |       /NH2
CO  C—NH\                          CO  CO + CO
|   ‖     >CO + O + H2O =          |   |       \NH2
HN—C—NH/                           NH—CO
```

Aus dem Alloxan erhält man durch weitere Oxydation Parabansäure. Sie ist Oxalylharnstoff:

```
CO—NH
|     \
|      >CO
|     /
CO—NH
```

und zerfällt beim Kochen mit Wasser in Harnstoff und Oxalsäure.

Sehr wichtig ist die Überführung der Harnsäure in Allantoin durch Oxydation:

```
    /NH—CH—NH\
CO       |      >CO.
    \NH—CO  NH2/
```

Allantoin

Mit der Harnsäure stehen eine große Anzahl biologisch sehr wichtiger Verbindungen im engsten Zusammenhang. Wir erwähnten bereits, daß die Nukleïnsäuren bei ihrer Spaltung Purinbasen liefern, und zwar folgende: Xanthin, Hypoxanthin, Adenin und Guanin. Ihre Strukturformeln sind folgende:

```
HN—CO               HN—CO               HN—CO
|   |               |   |               |   |
CO  C—NH            CO  C—NH            HC  C—NH
|   |    > CO       |   ‖    > CH       ‖   ‖    > CH
HN—C—NH             HN—C—N              N—C—N
```

Harnsäure = 2-, 6-, 8-Trioxypurin — Xanthin = 2-, 6-Dioxypurin — Hypoxanthin = 6-Oxypurin.

```
       NH—CO                    N=C—NH2
       |   |                    |  |
  NH2 .C   C—NH                HC  C—NH
       ‖   ‖   ⟩ CH             ‖  ‖   ⟩ CH
       N — C—N                  N — C—N
```

Guanin = 2-Amino-6-Oxypurin. Adenin = 6-Aminopurin.

Wir wollen gleich hiermit im Zusammenhang erwähnen, daß aus dem Pflanzenreich gleichfalls Substanzen bekannt geworden sind, die zum Purin in nächster Beziehung stehen. Es sind dies das Kaffeïn, das Theobromin und das Theophyllin. Die beiden ersteren sind nur als Genußmittel bekannt. Das Kaffeïn findet sich sowohl im Kaffee als im Tee. Das Theobromin ist ein Bestandteil des Kakaos. Ihre Beziehungen zu den obigen Verbindungen ergeben sich ohne weiteres aus den folgenden Formeln:

```
  CH3 .N—CO                     HN—CO
       |  |                      |  |
      CO  C—N< CH3              CO  C—N< CH3
       |  ‖   ⟩CH                |  ‖   ⟩CH
  CH3 .N—C—N                CH3 .N—C—N
```

Kaffeïn = 1-,3-,7-Trimethyl-2-,6-dioxypurin. Theobromin = 3-,7-Dimethyl, 2-,6-dioxypurin.

```
  CH3 .N—CO
       |  |
      CO  C—NH
       |  ‖   ⟩CH
  CH3 .N—C—N
```

Theophyllin = 1-,3-Dimethyl-2-,6-dioxypurin.

In engster Beziehung zu dieser Gruppe von Spaltprodukten der Nukleïnsäuren stehen Verbindungen, die an Stelle des Purinkernes einen Pyrimidinkern enthalten:

```
(1)  N—CH(6)
     |   |
(2) HC   CH(5)
     |   |
(3)  N—CH(4)
```

Die Synthese der Glieder dieser Reihe und ihre Konstitution beweist ihre nahen Beziehungen zu den Purinderivaten. Ihre Auffindung verdanken wir vor allem *A. Kossel*. Zunächst fand *Ascoli*[1]) in der Hefenukleïnsäure das Uracil:

```
 NH—CO
 |   |
 CO  CH
     ‖
 NH—CH
```

Uracil = 2-,6-Dioxypyrimidin.

[1]) *A. Ascoli:* Über ein neues Spaltungsprodukt des Hefenukleïns. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **31**. 161. 1900/01. — Vgl. auch *A. Kossel* und *H. Steudel:* Über das Vorkommen des Uracils im Tierkörper. Ebenda. **37**. 245. 1902.

Seine Synthese wurde von *Emil Fischer* und *Georg Roeder*[1]) ausgeführt. Von denselben Autoren wurde auch die Konstitution einer weiteren Pyrimidinbase, des **Thymins**, aufgeklärt. Es ist ein 5-Methyluracil.

$$\begin{array}{lcl} NH & - & CO \\ | & & | \\ CO & & C.CH_3 \\ | & & \| \\ NH & - & CH \end{array}$$

Thymin = 5-Methyluracil (5-Methyl-2-, 6-Dioxypyrimidin).

Diese Verbindung ist zuerst von *A. Kossel* und *Neumann*[2]) aus Thymusnukleïnsäure dargestellt worden.

Endlich kennen wir als drittes Pyrimidinderivat das **Cytosin**, das gleichfalls von *A. Kossel* und *Neumann*[3]) aus Thymusnukleïnsäure erhalten worden ist. Es ist von *Wheeler* und *Johnson*[4]) synthetisch erhalten worden. Es hat folgende Strukturformel:

$$\begin{array}{lcl} NH & - & C.NH_2 \\ | & & | \\ CO & & CH \\ | & & \| \\ N & = & CH \end{array}$$

Cytosin = 6-amino-2-oxypyrimidin.

Außer den Purin- und Pyrimidinbasen und der erwähnten Phosphorsäure sind bei der Aufspaltung vieler Nukleïnsäuren auch **Kohlehydrate** erhalten worden, und zwar meistens Pentosen. Als typische Organpentose wird die **Xylose** betrachtet. Die Hefenukleïnsäure soll angeblich eine Hexose enthalten. Ebenso wird angenommen, daß am Aufbau der Thymusnukleïnsäure eine Hexose beteiligt ist. Durch eingreifendere Spaltung erhält man aus ihr **Lävulinsäure**.

---

[1]) *Emil Fischer* und *Georg Roeder:* Synthese des Uracils, Thymins und Phenyluracils. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **34**. 3752. 1901.

[2]) *A. Kossel* und *A. Neumann:* Über ein Spaltprodukt der Nukleïnsäure. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **26**. 2753. 1893 und Über die Bildung von Thymin aus Fischsperma. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **22**. 188. 1896. — Vgl. auch *H. Steudel* und *A. Kossel:* Über das Thymin. Ebenda. **29**. 303. 1900 und *H. Steudel:* Die Konstitution des Thymins. Ebenda. **30**. 539. 1900 und ebenda **32**. 241. 1901. — *W. Jones:* Über das Thymin. Ebenda. **29**. 20. 1899 u. 461. 1900. — *Wl. Gulewitsch:* Über das Thymin. Ebenda. **27**. 292. 1899 u. **27**. 368. 1899. — Vgl. auch *Otto Gerngroß:* Über eine Synthese des Thymins. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **38**. 3408. 1905.

[3]) *A. Kossel* und *A. Neumann:* Darstellung und Spaltprodukte der Nukleïnsäure (Adenylsäure). Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **27**. 2215. 1894. Vgl. auch *A. Kossel* und *H. Steudel:* Über einen basischen Bestandteil tierischer Zellen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **37**. 177. 1902; **37**. 377. 1903; **38**. 49. 1903.

[4]) *Henry L. Wheeler* und *Treat B. Johnson:* Syntheses of aminooxypyrimidines having the composition of cytosine, 2-amino-6-oxypyrimidine and 2-oxy-6-aminopyrimidine. American chem. Joural. **29**. Nro 5. May. 492. 1903. — Vgl. auch On cytosine or 2-oxy-6-aminopyrimidine from Tritico-nucleid acid. American chem. Journal. **29**. Nro 5. May. 505. 1903.

Mit der Aufzählung dieser Produkte haben wir das Wichtigste, was wir bis jetzt über die Nukleïnsäuren wissen, erwähnt. Es wäre natürlich von höchstem Werte, zu erfahren, in welcher Weise diese einzelnen Komplexe untereinander verknüpft sind. Einstweilen sind wir fast durchwegs auf Vermutungen angewiesen. *Burian*[1]) suchte die Frage zu entscheiden, in welcher Weise, resp. an welcher Stelle die Purinbasen mit dem Nukleïnsäuremolekül in Verbindung treten. Er geht einmal von der Tatsache aus, daß die Purinbasen im Gegensatz zu den übrigen Bestandteilen des Nukleïnsäuremoleküls schon durch sehr geringe Eingriffe abgespalten werden. Es lassen sich schon beim Auflösen in Wasser von 60° Purinbasen nachweisen. Beim zehn Minuten langen Kochen mit Wasser ist die Spaltung eine schon recht vollständige. Wir haben allen Grund anzunehmen, daß die Purinbasen als primäre Spaltprodukte im Nukleïnsäuremolekül vorgebildet sind und nicht etwa erst sekundär entstehen. Man kann nun die Purinsubstanzen als kondensierten Kern, bestehend aus einem Pyrimidin- und Imidazolring auffassen, wie die folgenden Formelbilder zeigen:

```
(1)  N = (6) CH                          (1)  N = (6) CH
     |       |                                |       |
(2) HC   (5) C — (7) NH                  (2) HC   (5) CH (α) HC — NH (n)
     ||      ||         \                     ||      ||        ||      \
(3)  N — (4) C — (9) N  // (8) CH        (3)  N — (4) CH (β) HC — N  // CH (μ).
           Purin                                 Pyrimidin          Imidazol
```

Dieser Annahme entsprechend zeigen die Purine Reaktionen, welche dem einen oder anderen Komponenten zukommen. Das Imidazol hat die Eigenschaft, mit Diazobenzolchlorid unter Bildung eines in roten Nadeln kristallisierenden Produktes, des n-Diazobenzolimidazols zu reagieren. Diese Reaktion kommt auch denjenigen Imidazolen zu, welche in der α-, β- oder μ-Stellung substituiert sind; sie fehlt hingegen denen, bei welchen die n-Stellung durch einen Substituenten besetzt ist. In ganz entsprechender Weise verhalten sich nun die Purinbasen. Substitution im Pyrimidinring wird ohne Einfluß auf den Eintritt der genannten Reaktion bleiben. Dagegen fällt sie negativ aus, wenn im Imidazolring der Imidwasserstoff bei 7 besetzt ist. Positiv ist die Reaktion z. B. beim Xanthin, Hypoxanthin, Guanin, Adenin, Theophyllin; sie fällt negativ aus beim Theobromin (3-, 7-Dimethylxanthin) und beim Koffeïn (1-, 3-, 7-Trimethylxanthin). Nun reagieren die Nukleïnsäuren, obgleich sie reichlich Basen enthalten, nicht mit Diazobenzolsulfosäure. Die Reaktion tritt erst ein, wenn gleichzeitig Purinbasen abgespalten werden. Es ist sehr naheliegend, nach dem oben Mitgeteilten den Schluß zu ziehen, daß die Purinbasen durch Vermittlung des in 7-Stellung befindlichen Stickstoffatoms mit dem Rest der Nukleïnsäure in Verbindung

[1]) *Richard Burian:* Diazoaminoverbindungen der Imidazole und der Purinsubstanzen. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **37**. 696. 1904. — Zur Kenntnis der Bindung der Purinbasen im Nukleïnsäuremolekül. Ebenda. **37**. 708. 1904. — Zur Frage der Bindung der Purinbasen im Nukleïnsäuremolekül. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 297. 1904.

treten. Eine Reihe von Beobachtungen spricht außerdem dafür, daß die Purinbasen zunächst an den phosphorhaltigen Teil gekuppelt sind. Es ist auffallend, daß die so leicht durch siedendes Wasser abspaltbaren Purinbasen nur sehr schwer durch siedende Natronlauge frei werden. Ein gleiches Verhalten zeigen gewisse organische Phosphorsäureamide. Man hätte sich nach *Burian* die Bindung des Guanins im Nukleïnsäuremolekül folgendermaßen zu denken:

```
         HN — CO    P≡
          |    |   /
   NH2 . C    C — N
          ||   ||   \
          N — C — N >CH
```

Der Beweis, daß nun tatsächlich eine derartige Bindung in der Nukleïnsäure vorliegt, ist, wie wir besonders hervorheben möchten, nicht zwingend genug geführt. Es sind noch andere Möglichkeiten vorhanden. Immerhin hat *Burian* eine solche Bindungsart recht wahrscheinlich gemacht.

Einen weiteren Vorstoß zur Aufklärung der Konstitution der Nukleïnsäuren haben *Ivar Bang* und *C. A. Raaschon*[1]) unternommen. *Bang* isolierte aus dem Pankreas eine Nukleïnsäure, die Guanylsäure[2]), welche er eingehender untersuchte. Sie scheint einfacher aufgebaut zu sein als die meisten bekannten Nukleïnsäuren. Sie enthält von den Purinbasen nur das Guanin. Außerdem findet sich eine Pentose. Wir wollen nicht auf die aufgestellten Konstitutionsformeln eingehen. Sie haben einstweilen eine noch zu unsichere Grundlage. Es ist nicht daran zu zweifeln, daß auch hier erst die Synthese volle Klarheit schaffen wird.

Bei der Besprechung der Proteïne haben wir gesehen, daß uns die Kenntnis des Aufbaus der einzelnen Eiweißarten aus Aminosäuren manchen wertvollen Aufschluß über ihr Verhalten im tierischen Organismus gab. Leider liegen die Verhältnisse bei den Nukleïnsäuren nicht so klar, weil ihre Bearbeitung keine einheitliche und nicht in allen Fällen gleich sorgfältige war. Wir können uns hier einstweilen damit begnügen, die wichtigsten Nukleïnsäuren aufzuführen. Sie sind fast durchwegs nach dem Organ, aus dem sie hergestellt worden sind, benannt.

Am längsten bekannt sind die Nukleïnsäuren der Spermatozoën. Sie sind, seitdem *F. Miescher*[3]) die Aufmerksamkeit auf sie gelenkt hat, oft

---

[1]) *Ivar Bang* und *C. A. Raaschon*: Über die Darstellung der Guanylsäure. *Hofmeisters* Beiträge. **4**. 175. 1903.

[2]) *Ivar Bang:* Die Guanylsäure der Pankreasdrüse und deren Spaltungsprodukte. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **26**. 133. 1898/99. — Chemische und physiologische Studien über die Guanylsäure. Ebenda. **31**. 241. 1900/01.

[3]) *F. Miescher:* Die Spermatozoën einiger Wirbeltiere. Ein Beitrag zur Histochemie. Verhandl. d. naturforschenden Gesellschaft zu Basel. **6**. 138. 1874. — Vgl. auch die gesammelten Arbeiten von *F. Miescher:* l. c. **2**. 55; und Physiologisch-chemische Untersuchungen über die Lachsmilch. Nach den hinterlassenen Aufzeichnungen und Versuchsprotokollen des Autors bearbeitet und herausgegeben von *O. Schmiedeberg*. Archiv für experim. Path. u. Pharmak. **37**. 100. 1896.

Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen.[1]) Es scheint, daß die aus verschiedenen Spermatozoënarten gewonnenen Nukleïnsäuren einander nahe stehen. Manche Beobachtungen sprechen für eine weitgehende Ähnlichkeit. Es muß natürlich auch hier davor gewarnt werden, aus Analysenzahlen und den Spaltprodukten irgend welche Schlüsse auf die Identität verschiedener Nukleïnsäuren zu ziehen. Es können durch die Art der Gruppierung der Spaltprodukte usw. noch mancherlei uns einstweilen verborgene Unterschiede vorhanden sein. Hervorzuheben ist, daß der Gehalt der aus reifen Samenzellen isolierten Nukleïnsäuren an Phosphor allgemein ein recht ähnlicher ist. Die Werte schwanken von 9·11—9·62%. Der Salmonukleïnsäure kommt nach *Schmiedeberg*[2]) folgende Zusammensetzung zu: C 37·32%, H 4·19%, N 15·24% und Phosphor 9·64%. Bei der Spaltung der Spermanukleïnsäuren sind alle erwähnten Purinbasen aufgefunden worden. Es liegen folgende Angaben vor:

	100 *g* Trockensubstanz enthalten: Adenin	Guanin	Hypoxanthin	Xanthin
Nukleïnsäure aus Stierhoden[3]) .	0·736	—	1·962	6·039
Stiersperma	0·126	0·248	0·207	0·352
Spermatozoën aus den Nebenhoden des Ebers[3])	1·181	0·187	0·635	2·057
Spermatozoënköpfe v. Karpfen[4])	0·360	—	0·309	2·278
Salmonukleïnsäure I. Präpar.[3])	—	0·127	0·664	2·924
Salmonukleïnsäure II. „ [3])	—	0·193	1·208	3·914
Pankreas[3])	—	—	0·154	0·740

Wir wollen gleich erwähnen, daß diese Zahlen nicht eindeutig sind. *Burian* und *Walker Hall*[5]) machen mit Recht darauf aufmerksam, daß bei der Darstellung der Purinbasen leicht Oxypurine (Xanthin und Hypoxanthin) aus den Aminopurinen (Adenin und Guanin) sich bilden können. Damit steht wahrscheinlich in Einklang, daß *Schmiedeberg* bei der Untersuchung der Salmonukleïnsäure nur Adenin und Guanin, nicht aber Xanthin und Hypoxanthin auffand.

Von den übrigen Nukleïnsäuren ist noch am meisten die Thymonukleïnsäure aus der Thymusdrüse untersucht worden.[6]) Aus ihr

[1]) Vgl. bezüglich der Literatur: *Richard Burian:* Chemie der Spermatozoën. Ergebnisse der Physiologie. **3.** I. 48. 1904.

[2]) *O. Schmiedeberg:* Über die Nukleïnsäure aus der Lachsmilch. Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **43.** 57. 1900.

[3]) *Y. Inoko:* Über die Verbreitung der Nukleïnbasen in tierischen Organen. (Mitgeteilt von *A Kossel.*) Zeitschr. f. physiol. Chemie. **18.** 57. 1894.

[4]) *S. Schindler:* Beiträge zur Kenntnis des Adenins, Guanins und ihrer Derivate. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **13.** 432. 1889.

[5]) *Richard Burian* und *Walker Hall:* Die Bestimmung der Purinstoffe in tierischen Organen mittelst der Methode des korrigierten Wertes. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. **38.** 366. 1903.

[6]) *H. Steudel:* Zur Kenntnis der Thymusnukleïnsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42.** 165. 1904; **43.** 402. 1904; **46.** 332. 1905. — *P. A. Levene:* Darstellung und Analyse

wurde durch hydrolytische Spaltung Phosphorsäure, Thymin, Cytosin, Guanin, Adenin, Lävulinsäure und Ammoniak erhalten. Die aus der Pankreasdrüse isolierte Guanylsäure zerfällt, wie schon erwähnt, bei der Spaltung in Guanin, Glycerin, Phosphorsäure und eine Pentose. *Bang* betrachtet die Guanylsäure als einen Ester der Glycerinphosphorsäure. Auch aus der Milz ist eine Nukleïnsäure dargestellt worden. Endlich wollen wir noch erwähnen, daß auch aus Pflanzen derartige Produkte isoliert worden sind. Am besten untersucht ist die aus Weizenembryonen gewonnene Triticonukleïnsäure.[1]) Sie liefert bei der Spaltung Guanin, Adenin, Cytosin, Uracil eine Pentose und Phosphorsäure. Auch aus Tuberkelbazillen und aus Hefe sind Nukleïnsäuren isoliert worden.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Verteilung der Pyrimidinbasen bei den einzelnen Nukleïnsäuren[2]):

Thymin	Uracil	Cytosin
Thymusnukleïnsäure	Hefenukleïnsäure	Thymusnukleïnsäure
Salmonukleïnsäure	Triticonukleïnsäure	Milznukleïnsäure
Milznukleïnsäure	Thymusnukleïnsäure	Pankreasnukleïnsäure
Pankreasnukleïnsäure	Pankreasnukleïnsäure	Triticonukleïnsäure
Störspermatozoën	Heringstestikel	Hefenukleïnsäure
Heringsspermatozoën		Heringstestikel
		Störtestikel.

Wir können einstweilen über die Nukleoproteïde und ihre Spaltprodukte nicht mehr aussagen und werden uns nun im folgenden bemühen, ihre Beteiligung am Stoffwechsel festzustellen. Wir wollen vorausgreifend bemerken, daß es keinem Zweifel mehr unterliegen kann, daß beständig im Zellstoffwechsel Nukleoproteïde zerfallen und in demselben Maße jedenfalls auch ein Wiederaufbau stattfindet. Es ist kaum zweifelhaft, daß die tierische Zelle die Bestandteile der Nukleoproteïde im allgemeinen vorgebildet in der Nahrung erhält. Es scheint nach allem, was wir wissen, nicht sehr wahrscheinlich, daß die Purin- und Pyrimidinbasen von der Tierzelle in größerem Umfange synthetisch für diesen Zweck gebildet werden. Allerdings vermag der tierische Organismus — wenigstens gilt dies für die Vögel und Reptilien — Harnsäure aufzubauen. Die ganze Art ihrer Entstehung läßt es uns jedoch unwahrscheinlich erscheinen, daß die verschiedenen Purinbasen einen ähnlichen Ursprung haben. Wir müssen allerdings in diesem Zusammenhang einer Arbeit von *F. Knoop* und *Ad. Windaus*[3]) gedenken, auf Grund

einiger Nukleïnsäuren. Ebenda. **32**. 541. 1901; **37**. 402. 1902/03; **38**. 80. 1903; **39**. 4. 1903; **39**. 479. 1903; **43**. 199. 1904; **45**. 370. 1905. — Hydrolyse der Milznukleïnsäure mit verdünnter Mineralsäure. American Journal of Physiol. **12**. 213. 1905.

[1]) *Th. B. Osborne* und *J. F. Harris:* Die Nukleïnsäure des Weizenembryos. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **36**. 85. 1902.

[2]) *R. Burian:* l. c. S. 91.

[3]) *F. Knoop* und *A. Windaus:* Überführung von Traubenzucker in Methylimidazol. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **38**. 1166. 1905. — Über Beziehungen zwischen Kohlehydraten und stickstoffhaltigen Produkten des Stoffwechsels. *Hofmeisters* Beiträge. **6**. 392. 1905.

derer man wohl an eine synthetische Bildung dieser für den Zellstoffwechsel offenbar so wichtigen Körper denken könnte. Diese beiden Forscher haben nämlich gezeigt, daß bei der Einwirkung von Zinkhydrooxyd-Ammoniak auf Traubenzucker in der Kälte eine sauerstofffreie Base in großer Menge auftritt, nämlich Methyl-imidazol:

```
CH3
|
C——NH
‖     >CH.
CH—N
```

Damit ist eine Brücke von den Kohlehydraten zur Puringruppe geschlagen. Es ist wohl möglich, daß im Pflanzenorganismus derartige Reaktionen eine Rolle spielen. Die tierische Zelle jedoch wird zur Bereitung von stickstoffhaltigem Material kaum auf die Kohlehydrate zurückgreifen, wenigstens ist bis jetzt irgend ein Beweis nach dieser Richtung nicht erbracht.

Wir wollen hier gleich betonen, daß wir trotz zahlreicher interessanter Ergebnisse der neueren Forschung auf dem Gebiete des Purinstoffwechsels nicht imstande sind, zur Zeit ein exaktes Bild des Anteils dieser Körperklasse am gesamten Stoffwechsel zu geben und noch viel weniger die Rolle der Nukleoproteïde, resp. der Nukleïnsäuren im Stoffwechsel der Einzelzellen auch nur einigermaßen genau zu beleuchten. Wir wissen, daß der tierische Organismus bei seiner Ernährung stets purinhaltiges Material sich zuführt. Es gibt an Purinbasen reiche Nahrungsstoffe, wie z. B. das Fleisch und an solchen arme. Zu letzteren gehört z. B. die Milch. Die tierische Zelle braucht unzweifelhaft beständig Nukleïnsäuren zum Aufbau von Nukleoproteïden und damit auch Purinbasen. Sie baut, wie wir bald sehen werden, ihre purinhaltigen Bausteine beständig ab und ersetzt sie wieder. Es ist naheliegend, sich vorzustellen, daß die Zelle die ihr in irgend einer Form mit der Nahrung zugeführten Nukleïnsäuren sei es direkt, sei es nach deren Umbau zum Ersatz verbrauchter Teile und zum Aufbau neuer Zellen verwendet. Wir werden später sehen, daß der tierische Organismus auch bei vollständigem Hunger fortwährend purinhaltiges Material zersetzt und Abkömmlinge dieses Prozesses stets im Harn zu treffen sind. Wir finden hier eine weitgehende Analogie mit dem Verhalten der Proteïne im Organismus. Es ist wohl möglich, ja sogar sehr wahrscheinlich, daß die mit der Nahrung in Form von Nukleoproteïden zugeführten Nukleïnsäuren zum Teil wenigstens in der eben besprochenen Weise in den Zellen Verwendung finden. Wir dürfen jedoch nicht vergessen, daß ein strikter Beweis nicht vorliegt. In der Tat sind uns Beobachtungen bekannt, die darauf hinweisen, daß auch die tierische Zelle geradeso, wie die der Pflanze, imstande ist, sich ihre Purinbasen direkt aufzubauen. So konnte *Tichomiroff*[1]) zeigen, daß die überwinternden In-

[1]) *A. Tichomiroff:* Chemische Studien über die Entwicklung der Insekteneier. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **9**. 518. 1885.

sekteneier nur Spuren von Purinbasen enthalten, während in den entwickelten Eiern ein viel höherer Gehalt an diesen Basen vorhanden ist. Ferner fand *A. Kossel*[1]), daß der Dotter unbebrüteter Eier so gut wie keine Purinkörper enthält. Nach 15tägiger Bebrütung lassen sich jedoch größere Mengen von Guanin und Hypoxanthin nachweisen. Es sei ferner auf die Beobachtungen von *Burian* und *Schur*[2]) hingewiesen. Sie bestimmten den Basengehalt neugeborener Tiere und verglichen die erhaltenen Werte mit den aus älteren Säuglingen isolierten. Trotzdem diese mit ihrer ausschließlichen Nahrung, der Milch, fast gar keine Purinbasen erhielten, nahm der Gehalt an diesen beständig zu. Schließlich müssen wir auch der Arbeiten von *F. Miescher*[3]) gedenken, aus denen hervorgeht, daß auch der Lachs in seinem schon erwähnten Hungerstoffwechsel bei seinem Aufenthalte im Süßwasser offenbar nicht nur Nukleïne aus den einfachsten Bausteinen aufbaut, sondern auch die Purinbasen neu bildet. Alle diese wichtigen Beobachtungen zeigen uns, welch umfangreicher Synthesen die tierische Zelle fähig ist. Es liegt in der Tat kein Grund vor, die Bildung der verschiedenartigsten Gewebsbestandteile des tierischen Organismus aus den einfachsten Bausteinen zu bezweifeln. Eine offene Frage ist nur die, in welchem Umfange der erwachsene Organismus derartige Prozesse vollführt.

Es ist einstweilen ganz unmöglich, irgend etwas über die zu den Synthesen der Purinbasen verwendeten Produkte auszusagen. Es ist wohl denkbar, daß die weitere Erforschung des Histidins und seines Verhaltens im tierischen Organismus über diese Prozesse Aufschluß gibt. Diesem Spaltprodukte des Eiweiß entspricht höchstwahrscheinlich, wie wir gesehen haben, eine α-Amino-β-Imidazolpropionsäure:

```
CH—NH
‖     >CH
C——N
|
CH₂
|
CH . NH₂
|
COOH
```

Damit wäre von den Proteïnen eine weitere Brücke zu den Purinbasen hinüber geschlagen.

Wir heben absichtlich unsere Unkenntnis der Beziehungen der Nukleïnsäuren zum gesamten Stoffwechsel scharf hervor, weil man nach den neueren Beobachtungen über den Abbau dieser Stoffe in den Geweben

[1]) *A. Kossel:* Weitere Beiträge zur Chemie des Zellkernes. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **10**. 248. 1886.

[2]) *Richard Burian* und *Heinrich Schur:* Über Nukleïnbildung im Säugetierorganismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **23**. 55. 1897.

[3]) *F. Miescher:* Physiol.-chem. Untersuchungen über die Lachsmilch. Archiv für experim. Path. u. Pharmak. **37**. 100. 1896.

leicht diese Lücken übersehen könnte. Sie treten ganz besonders scharf in den Vordergrund, wenn wir für die bekannte Stoffwechselkrankheit, die Gicht, die offenbar mit einer Störung des Purinstoffwechsels zusammenhängt, eine Erklärung suchen. Unsere Unsicherheit beginnt bereits bei der Verfolgung des Verhaltens der Nukleïnsäuren im Darmkanal, etwas besser sind wir über den Abbau der Nukleoproteïde selbst unterrichtet. Im Magen werden sie ohne allen Zweifel in weitgehender Weise vom Pepsin und der Salzsäure angegriffen. Der locker sitzende Eiweißpaarling wird abgespalten und in Albumosen und Peptone übergeführt. Das Nukleïn fällt zunächst als unlösliche Verbindung aus, geht jedoch später teilweise in Lösung. Vom Trypsin wird gleichfalls die Eiweißkomponente der Nukleoproteïde gespalten. Die Nukleïnsäuren jedoch schienen nach den bisherigen Erfahrungen völlig unangegriffen zu bleiben. Sie würden damit eine Sonderstellung unter allen Nahrungsstoffen einnehmen, denn alle bis jetzt besprochenen werden, wie wir sahen, im Darm in weitgehender Weise abgebaut, um den Gewebszellen, zum Teil denjenigen des Darmes selbst, die Möglichkeit zu bieten, den Aufbau in ihrer Art zu vollziehen. Wir müßten a priori annehmen, daß auch die Nukleïnsäuren gespalten werden, um zum Zellaufbau Verwendung zu finden. Bis jetzt ist jedoch nur in den Geweben ein Ferment nachgewiesen worden, das imstande ist, die Nukleïnsäuren in ihre Komponenten zu zerlegen. Es ist dies die sog. Nuklease.[1]) Trypsin zerstört dieses Ferment. Nuklease ist im Hundepankreas und in der Kalbsthymus nachgewiesen worden. Es unterliegt keinem Zweifel, daß derartige Fermente in allen Geweben weit verbreitet sein müssen. Sie leiten die erste Etappe in der Aufspaltung und im Abbau der Nukleïnsäuren ein. Nach neueren Untersuchungen[2]) kann es keinem Zweifel mehr unterliegen, daß sowohl der inaktive als der aktivierte Pankreassaft allerdings nicht imstande ist, die Nukleïnsäuren in ihre einzelnen Bestandteile zu zerlegen, beide vermögen hingegen diese Verbindungen so zu verändern, daß sie ganz andere Eigenschaften annehmen und vor allem leichter dialysierbar werden. Schon die Zellen der Darmwand besitzen Fermente, welche die resorbierten, veränderten Nukleïnsäuren vollends abbauen. Offenbar geht der tierische Organismus mit dem kostbaren Materiale sehr ökonomisch vor. Die Spaltstücke der Nukleïnsäuren sind schwer löslich in Wasser und schwer resorbierbar, wie uns Fütterungsversuche mit Purinbasen lehren. Aus diesem Grunde findet der totale Abbau dieser Verbindungen erst in der Darmwand statt. Hier wird das körperfremde Material in körpereigenes umgeprägt. Welcher Art die Veränderung der Nukleïnsäuren durch die Wirkung des Pankreassaftes ist, ist uns vorläufig noch unklar. Wahrscheinlich ist sie als der erste Beginn einer hydrolytischen Spaltung aufzufassen. Auch hier erfolgt der Abbau stufenweise, und wir müssen auch hier erwarten, Komplexe anzutreffen, welche den Albumosen und Peptonen,

---

[1]) *Fritz Sachs:* Über die Nuklease. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 337. 1905.

[2]) *Emil Abderhalden* und *Alfred Schittenhelm:* Der Ab- und Aufbau der Nukleïnsäuren im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **47**. 1906.

resp. den Dextrinen etc. entsprechen. Wir zweifeln nicht daran, daß die Nukleïnsäuren in ihrem ganzen Auf- und Abbau die weitgehendsten Analogien speziell mit den Eiweißkörpern zeigen.

Ein Teil der mit der Nahrung zugeführten Nukleïnsäuren wird offenbar durch Bakterienwirkung im Darm gespalten. Es erscheinen in den Fäzes stets Purinbasen.[1]) Wie *Martin Krüger* und *Schittenhelm*[2]) nachgewiesen haben, dürfte nur ein kleiner Teil der in den Fäzes vorhandenen Purinbasen aus dieser Quelle stammen. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die quantitative Verteilung der verschiedenen Purinbasen in den Fäzes derjenigen der einzelnen Organe sehr nahe kommt, und offenbar als Hauptursprungsort dieser Purinbasen zerfallende Darmepithelien und abgestorbene Bakterien in Betracht kommen. Durch den Pankreas- und Darmsaft werden dem Darme nur geringe Mengen von Basen zugeführt.

Bis vor wenigen Jahren waren wir über die Stellung der Nukleoproteïde oder vielmehr der Nukleïnsäuren und ihrer Spaltprodukte zu den Abbauprodukten des gesamten Stoffwechsels sehr wenig unterrichtet. Wohl waren Stimmen laut geworden, welche, zum größten Teil von rein chemischen Erwägungen ausgehend, die Nukleïne in Beziehung zur Harnsäurebildung gebracht hatten. Es blieb jedoch erst neueren Versuchen vorbehalten, den Nachweis zu erbringen, daß in der Tat beim Säugetier und beim Menschen der größte Teil und vielleicht überhaupt alle Harnsäure auf den Abbau der Nukleïnsäuren und ihrer Spaltprodukte, und zwar speziell auf den der Purinbasen zurückgeführt werden muß.

Lange Zeit versuchte man die Harnsäure als die Vorstufe des Harnstoffs beim Abbau der Proteïne hinzustellen. Ja, es sollte sogar der Harnsäuregehalt des Harns ein direkter Ausdruck für die Lebhaftigkeit der Oxydationen im tierischen Organismus sein. Je ausgedehnter die Oxydationsprozesse waren, um so geringer mußte die Menge der im Harn enthaltenen Harnsäure sein. Wiederholt waren Einwände gegen diese Annahme vorgebracht worden und vor allem wurde stets betont, daß in keinem Fall eine direkte Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung von der Eiweißzersetzung und vor allem auch von dem Umfang der Oxydationsprozesse erwiesen worden sei. Stets kehrte man zu der genannten Anschauung zurück, weil es nicht gelingen wollte, nach Einführung von Nukleïnsäuren und auch von Purinbasen in einwandfreier Weise eine Steigerung der Harnsäureaus-

---

[1]) *A. Schittenhelm* und *F. Schröter:* Über die Spaltung der Hefenukleïnsäure durch Bakterien. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **39**. 203. 1903 und *A. Schittenhelm* u. *C. Tollens:* Untersuchungen über den quantitativen Anteil der Bakterien an Stickstoff und Purinbasen der Fäzes. Zentralblatt f. innere Medizin. Jg. **25**. Nr. 30. 1904.

[2]) *Martin Krüger* und *Alfred Schittenhelm:* Die Menge und Herkunft der Purinkörper in den menschlichen Fäzes. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **45**. 14. 1905. — Vgl. auch: Die Purinkörper der menschlichen Fäzes. Ebenda. **35**. 153. 1902. — *Alfred Schittenhelm:* Die Purinbasen der Fäzes nebst Untersuchungen über die Purinbasen der Darmwand, der Galle und des Pankreassaftes. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **81**. 423. 1904.

scheidung zu bewirken. Erst die Versuche *Horbaczewskis*[1]) brachten volle Klarheit.

Horbaczewski zeigte, daß Organbrei oder Organauszüge von Säugetieren nach mehrstündiger Digestion bei Luftabschluß Purinbasen lieferten und bei Luftzufuhr Harnsäure. Setzte er Nukleoproteïde zu, so wurde die Ausbeute an Harnsäure eine bessere. Auch durch Fütterungsversuche wurde bewiesen, daß nach Eingabe von Nukleoproteïden und von Purinbasen die Harnsäureausscheidung im Harn ansteigt. Ebenso läßt sich die Bildung der Harnsäure steigern, wenn zu einer bestimmten Nahrung ein Nahrungsmittel hinzugefügt wird, das besonders reich an Purinbasen ist, wie z. B. Fleisch, Leber, Thymus etc.[2])

Horbaczewski selbst leitete zunächst die Harnsäure von den aus den Leukozyten stammenden Nukleïnsäuren resp. deren Purinbasen ab, und in der Folgezeit entstand eine große Zahl von Arbeiten, welche sich mit dieser Frage beschäftigten. In der Tat fand man einen bestimmten Zusammenhang der ausgeschiedenen Harnsäuremenge und der Leukozytenzahl. Ein besonders prägnantes Beispiel nach dieser Hinsicht bot die Leukämie, eine nach ihrer Ätiologie noch fast gänzlich unbekannte Erkrankung. Sie zeigt als eines der hervorstechendsten Symptome eine mehr oder weniger umfangreiche Zunahme der Zahl der Leukozyten. Die Beobachtung, daß die bei dieser Krankheit oft festgestellte, vermehrte Harnsäureausscheidung auf den Zerfall von Leukozyten zurückzuführen ist, ist unzweifelhaft richtig. Unrichtig war jedoch die Verallgemeinerung, daß die Harnsäure des Harns nur von der Zertrümmerung der genannten Zellen

---

[1]) *Horbaczewski:* Untersuchungen über die Entstehung der Harnsäure im Säugetierorganismus. Monatshefte für Chemie. **10**. 624. 1889. — Beiträge zur Kenntnis der Bildung der Harnsäure und der Xanthinbasen wie der Entstehung der Leukozytose im Säugetierorganismus. Ebenda. **12**. 221. 1891. — Vgl. auch *P. Giacosa:* Studi sulla produzione dell'acido urico negli organismi. Atti d. R. Acc. delle Scienze di Torino. **25**. 726. 1891. — *W. Spitzer:* Die Überführung von Nukleïnbasen in Harnsäure durch die sauerstoffübertragende Wirkung von Gewebsauszügen. *Pflügers* Archiv. **76**. 192. 1899. — *Hugo Wiener:* Über die Zersetzung und Bildung der Harnsäure im Tierkörper. Verhandlungen des XVII. Kongresses für innere Medizin. 622. **1899**, und Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **42**. 375. 1899.

[2]) Vgl. die Literatur bei *Richard Burian:* Die Bildung der Harnsäure im Organismus des Menschen. Mediz. Klinik. **1**. 131. 1905. — Vgl. u. a. *E. Salkowski:* Über die Größe der Harnsäureausscheidung und den Einfluß der Alkalien auf dieselbe. *Virchows* Archiv. **117**. 570. 1889. — *C. v. Noorden:* Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 54. Berlin, Hirschwald, 1893 (neue Auflage 1906). — *Carl Dapper:* Über Harnsäureausscheidung beim gesunden Menschen unter verschiedenen Ernährungsverhältnissen. Berliner klin. Wochenschr. **30**. 619. 1893. — *W. Camerer:* Gesamtstickstoff, Harnstoff, Harnsäure und Xanthinkörper im menschlichen Urin. Zeitschr. f. Biol. **28**. 72. 1891. — Harnsäure, Xanthinbasen und Phosphorsäure im menschlichen Urin. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **33**. 139. 1896. — Ferner *A. Schittenhelm:* Die Purinkörper und ihre Stellung im tierischen Organismus. Zentralbl. f. Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten. Jg. **5**. 226. 1904, und *Hugo Wiener:* Die Harnsäure. Ergebnisse der Physiologie (Asher & Spiro). Jg. I. 1. Abt. 555. 1902.

herstammt.[1]) Es kommen natürlich alle übrigen Zellen des Organismus in gleicher Weise in Betracht. Das wesentlichste Ergebnis der Forschungen *Horbaczewskis* bleibt der Nachweis, daß die Purinbasen direkt unter dem Einfluß von Organbrei und Gewebsauszügen und der Anwesenheit von Sauerstoff in Harnsäure übergehen können.

Um Mißverständnissen vorzubeugen, betonen wir gleich hier, daß die vermehrte Harnsäureausscheidung auf keinen Fall als der Ausdruck eines vermehrten Zellzerfalls aufgefaßt werden darf. Sie kann natürlich ebensogut durch vermehrten Zellstoffwechsel, d. h. Abbau und Aufbau des Zellleibes und vor allem der Kernsubstanzen hervorgerufen sein.

Ehe wir auf den feineren Mechanismus der Umwandlung der einzelnen Purinbasen in Harnsäure übergehen, wollen wir noch auf eine wichtige Arbeit von *Burian* und *Schur*[2]) eingehen. Diese beiden Forscher zeigten, daß es wohl gelingt, durch eine Kost, die keine Purinbasen enthält, die Harnsäureausscheidung ganz bedeutend herabzusetzen, niemals kann sie jedoch zum Verschwinden gebracht werden. Auffallenderweise bleibt die nun ausgeschiedene Harnsäuremenge für jedes einzelne Individuum in engen Grenzen konstant. Bei verschiedenen Individuen ist dieser Wert ein verschiedener.[3]) *Burian* und *Schur* bezeichnen die bei purinfreier Kost ausgeschiedene Harnsäuremenge als endogene Harnsäure und setzen diesen Anteil der gesamten Harnsäureausscheidung bei gewöhnlicher Ernährung in Gegensatz zu dem aus den Nahrungspurinen gebildeten. Die Menge der Harnsäure dieser Abkunft im Harn, die sie als exogene Harnsäure bezeichnen, schwankt natürlich und ist von der Menge der zugeführten und resorbierten Purinbasen abhängig. Der endogene Harnsäurewert bleibt auch dann konstant, wenn eine an Purinbasen reiche Kost verabreicht wird. Es addiert sich die aus den zugeführten Purinbasen stammende Harnsäure zur endogenen Harnsäure hinzu. *Burian* gibt für den normalen erwachsenen Menschen je nach der Individualität einen endogenen Harnsäurewert von 0·3—0·6 *g* pro 24 Stunden an. Im endogenen Harnsäurewert haben wir einen direkten Ausdruck für den Umfang und die Größe der Zellarbeit, die, wie wir aus mancherlei Beobachtungen wissen, für jedes Einzelwesen offenbar eine ganz besonders geregelte und eingestellte ist.

Wenn wir die getrennte Betrachtung des endogenen und exogenen Harnsäurewertes im Sinne von *Burian* und *Schur* auch für einen ganz bedeutenden Fortschritt in unserer Erkenntnis des Ablaufs des Zellstoffwechsels be-

---

[1]) Vgl. u. a. *Mareš:* Zur Theorie der Harnsäurebildung im Säugetierorganismus. Monatshefte f. Chemie. **13**. 101. 1892.

[2]) *Richard Burian* und *Heinrich Schur:* Über die Stellung der Purinkörper im menschlichen Stoffwechsel. *Pflügers* Archiv. **80**. 241. 1900 und **87**. 239. 1901. — Vgl. auch *Elbert W. Rockwood:* Die Ausscheidung der endogenen Harnsäure. American Journal of Physiol. **12**. 38. 1905.

[3]) *Schreiber* und *Waldvogel:* Beiträge zur Kenntnis der Harnsäureausscheidung unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **32**. 69. 1899. — Vgl. auch *M. Kaufmann* und *L. Mohr:* Beiträge zur Alloxurkörperfrage und zur Pathologie der Gicht. Archiv f. klin. Medizin. **74**. 141. 1902.

trachten, so möchten wir doch ganz besonders hervorheben, daß die Trennung dieser beiden Quellen der Harnsäure sicher nur als eine rein äußerliche zu betrachten ist. Auf keinen Fall darf aus diesem Befund geschlossen werden, daß der gesamte Purinstoffwechsel sich in zwei scharf getrennten Phasen vollzieht, d. h. daß die mit der Nahrung zugeführten Purine unvermittelt in Harnsäure übergehen, und umgekehrt auf der anderen Seite der Zellstoffwechsel im engsten Sinne des Wortes ganz getrennt für sich abläuft. Wir zweifeln nicht daran, daß fortgesetzt auch die Purinbasen und auch die übrigen Bausteine der Nukleïnsäure in die durch den Zell- und besonders Kernabbau entstandenen Lücken eintreten und so am endogenen Harnsäurewert einer anderen Periode teilnehmen. So gut wir wissen, daß der gesamte Stickstoff der Nahrung gewöhnlich in kürzester Zeit im Harn wieder erscheint, nehmen wir doch ganz allgemein an, daß das Nahrungseiweiß wenigstens zum Teil in den Zellstoffwechsel eintritt und teils Zellen aufbaut, teils ergänzt und teils vielleicht auch als einfache Energiequelle dient. Ebenso werden die mit der Nahrung zugeführten Purinbasen in mannigfacher Weise in den Zellstoffwechsel eingreifen. Der endogene Purinwert darf vielleicht in bestimmten Grenzen mit derjenigen Eiweißmenge verglichen werden, die die Zellen auf alle Fälle, also auch im Hunger brauchen. Wir möchten diesen Vergleich selbstverständlich nicht als einen absoluten hinstellen. Es soll nur auf die Ähnlichkeit zwischen dem Eiweiß- und Purinstoffwechsel hingewiesen werden — beide sind mit dem Zellstoffwechsel in ganz besonders inniger Weise verknüpft —. Es soll vor allem verhütet werden, daß die Scheidung in einen exogenen und einen endogenen Harnsäurewert in voller Schärfe auf den gesamten Purinstoffwechsel der Zellen übertragen wird.

Es fragt sich, welche Quellen wir für den endogenen Harnsäurewert im speziellen anzunehmen haben. Ganz allgemein können wir sagen, daß die endogene Harnsäure in erster Linie auf abgebaute Kernsubstanz und auch auf völlig zerfallene Zellen zurückzuführen ist. In neuester Zeit hat *R. Burian*[1]) unsere Aufmerksamkeit in erster Linie auf die Muskeln als Quelle von Purinbasen und damit der Harnsäure hingelenkt. Er wies zunächst nach, daß die endogene, 24stündige Harnsäureausscheidung des Menschen durch Muskelarbeit nicht in typischer Weise beeinflußt wird, dagegen lassen die Stundenwerte einen solchen Einfluß deutlich erkennen. Angestrengter Muskelarbeit folgt eine stundenlang andauernde Steigerung der Harnpurinwerte nach. Diese Steigerung betrifft zunächst, namentlich während der Arbeit selbst, nicht die Harnsäure als solche, sondern hauptsächlich die Purine. Erst später folgt eine ausgesprochene Steigerung der Harnsäureausscheidung. Durch eine nachträgliche Herabsetzung der Harnsäure- und Purinausfuhr wird es ermöglicht, daß die 24stündigen Harnpurinwerte bei Ruhe und bei Arbeit schließlich doch sehr ähnliche sind.

---

[1]) *Richard Burian:* Die Herkunft der endogenen Harnpurine bei Menschen und Säugetier. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 43. 494. 1905.

Natürlich dürfen derartige Untersuchungen nur bei Ausschluß von Nahrungszufuhr und besonders von purinhaltiger durchgeführt werden, oder aber es müßte der Gehalt der Nahrung an Purinbasen genau bekannt sein. *R. Burian* hat schließlich, um diese Beziehungen der Muskeln zum Purinstoffwechsel genauer feststellen zu können, überlebende Hundemuskeln durchblutet. Zunächst zeigte es sich, daß die vollkommen harnsäurefreie Durchströmungsflüssigkeit stets nach einiger Zeit Harnsäure enthielt. Wurden die Muskeln gereizt, so traten in vermehrtem Maße auch Purinbasen auf, und zwar hauptsächlich Hypoxanthin. Sehr wichtig ist auch der Befund, daß während der tetanisierenden Reizung des Muskels auch der Hypoxanthingehalt des Muskels selbst anwächst. Wir müssen nach diesem Versuch annehmen, daß der Muskel in der Ruhe beständig Hypoxanthin zu Harnsäure oxydiert. Wird sein Stoffwechsel durch erhöhte Inanspruchnahme seiner Leistungsfähigkeit gesteigert, so vermag die Muskelzelle nicht mehr alle Purinbasen und vor allem alles Hypoxanthin zu oxydieren, und so gibt sie dann an das Blut unverändertes Hypoxanthin ab. Sehr wichtig ist, daß nach diesen Beobachtungen die Muskelzelle beständig Hypoxanthin bildet. Es sind diese Untersuchungen noch keineswegs als abgeschlossen zu betrachten. Wir haben sie trotzdem hier erwähnt, weil von ihnen aus vielleicht die erste Aufklärung über die Rolle der Nahrungspurine im Zellstoffwechsel und über den Umfang der synthetischen Bildung von Purinbasen zu erwarten ist.

Über den Abbau der einzelnen Purinbasen zur Harnsäure und deren weiteres Schicksal im tierischen Organismus sind wir in neuester Zeit durch eine Reihe wertvoller Arbeiten von *A. Schittenhelm*[1]) unterrichtet worden. Sie werden durch weitere Beobachtungen *Richard Burians*[2]) gestützt. Wir haben bereits erwähnt, daß *Horbaczewski* in Organbrei resp. in Organauszügen nach einiger Zeit bei Anwesenheit von Sauerstoff Harnsäure nachweisen konnte. Es galt nun, die einzelnen Phasen dieser Umsetzungen genau zu verfolgen. Daß in den Geweben vieler Organe Fermente vorhanden sind, welche die Nukleoproteïde in ihre Komponenten und schließlich auch die einzelnen Spaltstücke, so auch die Nukleïnsäuren in ihre Bausteine zerlegen, haben wir bereits erwähnt. Aus den einzelnen Purinbasen geht schließlich Harnsäure hervor, und zwar, wie die genannten Forscher einwandfrei bewiesen haben, durch Fermentwirkung. Es gelingt nämlich, wie *Schittenhelm* zeigen konnte, nicht, aus den Purinbasen Harnsäure zu erhalten, wenn der Organbrei resp. das Organextrakt auf-

---

[1]) *Alfred Schittenhelm:* Über die Harnsäurebildung in Gewebsauszügen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 251. 1904. — Über die Fermente des Nukleïnstoffwechsels. Ebenda. **43**. 228. 1904. — Über die Harnsäurebildung und die Harnsäurezersetzung in den Auszügen der Rinderorgane. Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der Fermente des Nukleïnstoffwechsels. Ebenda. **45**. 121. 1905. — Vgl. auch ebenda. **45**. 152. 1905. — Über das urikolytische Ferment. Ebenda. **45**. 161. 1905. — Der Nukleïnstoffwechsel und seine Fermente bei Mensch und Tier. Ebenda. **46**. 354. 1905.

[2]) *Richard Burian:* Über die oxydative und die vermeintliche synthetische Bildung von Harnsäure in Rinderleberauszug. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **43**. 497. 1905.

gekocht wird. Schließlich ist es *Schittenhelm* auch geglückt, das harnsäurebildende Ferment aus den Organen zu isolieren. An Stelle von Organextrakten können jetzt wirksame Fermentlösungen zu den Versuchen verwendet werden. Der Vorteil dieser Methode ist einleuchtend, wenn man erwägt, daß im Organbrei und den Organextrakten stets wechselnde Mengen von Purinbasen enthalten sind, die dem isolierten Fermente und seinen Lösungen fast fehlen. Setzte *Schittenhelm* dem aus der Rindermilz gewonnenen Fermente Guanin zu, so erhielt er ohne Luftdurchleitung Xanthin und mit Luftdurchleitung Harnsäure. Die Überführung des Guanins in Harnsäure erfolgt demnach über das Xanthin. Die folgenden Formeln veranschaulichen die sich vollziehenden Umwandlungen:

```
       HN—CO              HN——CO              HN—CO
        |  |               |    |              |  |
NH2 . C   C—NH   ——→    C=O  C—NH   ——→      CO  C—NH
       ||  ||  >CH         |    ||  >CH        |  ||  >CO
       N—C—N              HN——C—N             HN—C—NH
      Guanin              Xanthin            Harnsäure.
```

Beim Übergang des Guanins in Xanthin findet eine Hydrolyse statt. Es wird eine NH_2-Gruppe losgelöst. Man spricht auch von einer Desamidierung. Durch Oxydation entsteht dann aus dem gebildeten Xanthin Harnsäure. Es sind somit zwei Fermente an der Überführung des Guanins in Harnsäure beteiligt. Ganz analog geht Adenin in Hypoxanthin und dieses in Xanthin und das gebildete Xanthin in Harnsäure über:

```
   N=C . NH2             HN—CO
   |  |                   |  |
  HC   C—NH    ——→      HC   C—NH    ——→
   ||  ||  >CH            ||  ||  >CH
   N—C—N                  N—C—N
   Adenin               Hypoxanthin

   NH—CO                 HN—CO
   |  |                   |  |
  CO   C—NH    ——→      CO   C—NH
   |   ||  >CH            |   ||  >CO
   NH—C—N                HN—C—NH
   Xanthin               Harnsäure.
```

Das desamidierende Ferment, das Guanin in Xanthin und Adenin in Hypoxanthin überführt, ist weit verbreitet. Es findet sich offenbar in allen Organen. Das oxydierende Ferment hingegen, das schließlich die Harnsäure erzeugt, scheint nach den bisherigen Erfahrungen auf einzelne Organe beschränkt zu sein. Es ist in der Milz, den Lungen, der Leber, im Darm, in den Muskeln und den Nieren des Rindes aufgefunden worden. Bei weiteren Untersuchungen ergab sich die bemerkenswerte Tatsache, daß dieselben Organe verschiedener Tierarten nicht unerhebliche Unterschiede nach dieser Richtung zeigen, und somit eine Verallgemeinerung der an

Organen bestimmter Tierspezies gefundenen Resultate nicht statthaft ist. Daß nicht nur in vitro die Umwandlung der Purinbasen in Harnsäure in der angegebenen Weise verläuft, sondern auch im Organismus selbst, vermochten *Schittenhelm* und *Bendix*[1]) zu zeigen, indem sie Kaninchen subkutan und intravenös Guanin eingaben. Sie fanden im Harn eine bedeutende Zunahme der Harnsäure und daneben eine Purinbase, die dem Xanthin entsprach und offenbar als Zwischenprodukt in der Harnsäurebildung aus dem Guanin anzusehen ist.

Wir haben bis jetzt eines sehr wichtigen Umstandes nicht gedacht, der der Verfolgung der quantitativen Beziehungen der Harnsäurebildung aus den Purinbasen große Schwierigkeiten bereitet. Es existieren nämlich in manchen Geweben des tierischen Organismus Fermente, die die gebildete Harnsäure weiter abbauen. *Schittenhelm* nennt sie uricolytische Fermente, um darzutun, daß wir hier einen von der Harnsäurebildung scharf abgetrennten Prozeß vor uns haben. Ein solches Ferment ist in den Nieren, der Leber und den Muskeln nachgewiesen, und sehr wahrscheinlich findet es sich auch im Knochenmark.[2]) *Schittenhelm* ist es gelungen, auch dieses Ferment zu isolieren. Es ist klar, daß nach der Erkenntnis einer Harnsäurezerstörung in den tierischen Geweben, einem Befunde, der schon weit zurückliegt, es nicht mehr statthaft ist, die Größe der Harnsäureausscheidung im Harn als Maß der Harnsäurebildung im Organismus anzusprechen. Eine vermehrte Harnsäureauscheidung im Harn kann wohl einer vermehrten Bildung entsprechen, sie kann jedoch auch der Ausdruck einer herabgesetzten Zerstörung sein.

Es fragt sich nun, welches die Abbauprodukte der Harnsäure bei ihrer Zerstörung sind. Wir können gleich bemerken, daß sie in einwandfreier Weise noch nicht aufgefunden sind. *Hugo Wiener*[3]) hat für das Kaninchen mit einiger Sicherheit bewiesen, daß aus Harnsäure Glykokoll entsteht. *Wiener* fand, daß der Glykokollvorrat des Kaninchens unter normalen Verhältnissen ein sehr konstanter ist. Durch Injektion von Harnsäure konnte er die Glykokollausscheidung steigern. Diese Zunahme der Glykokollbildung ließ sich an der durch Zufuhr von Benzoësäure eintretenden Hippursäurevermehrung konstatieren. *Wiener* hat dann auch nachgewiesen, daß der Glykokollgehalt der Rindernieren durch Digerieren mit Harnsäure beträchtlich anstieg.[4]) Wir halten einen Abbau der Harnsäure über Glykokoll für sehr wahrscheinlich, möchten jedoch trotzdem betonen, daß der von *Wiener* geführte Beweis insofern kein zwingender ist,

---

[1]) *Alfred Schittenhelm* und *Ernst Bendix:* Über die Umwandlung des Guanins im Organismus des Kaninchens. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **43**. 365. 1905.

[2]) Vgl. auch *Hugo Wiener:* l. c. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **42**. 375. 1899 und: Über die Harnsäurezersetzung durch Organferment. Zentralbl. f. Physiol. **18**. 690. 1905.

[3]) *Hugo Wiener:* Über das Glykokoll als intermediäres Stoffwechselprodukt. Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **40**. 313. 1897.

[4]) *Hugo Wiener:* l. c. Archiv. f. experim. Path. u. Pharmak. **43**. 375. 1899.

als die Bestimmung des Glykokolls keine exakte war, und vor allem auch eine Bildung aus anderer Quelle nicht absolut ausgeschlossen ist. Da die Proteïne stark an der Glykokollbildung beteiligt sind, ist es schwer, den unter Umständen von der Harnsäure herstammenden Anteil der gesamten Glykokollausfuhr zu bestimmen.

Der Harn enthält stets Oxalsäure:

$$\begin{array}{l} COOH \\ | \\ COOH. \end{array}$$

Ein Teil derselben stammt ohne allen Zweifel aus der Nahrung. Ein anderer Teil entsteht jedoch sicher in den Geweben. Man hat oft vermutet, daß die Oxalsäure ein Zersetzungsprodukt der Harnsäure sei, ohne daß es jedoch gelungen wäre, einen vollgültigen Beweis zu erbringen. Vom chemischen Standpunkte aus wäre eine Oxalsäurebildung aus Harnsäure wohl plausibel. Wir wissen, daß die Harnsäure über Alloxan, Parabansäure und Oxalursäure in Oxalsäure übergehen kann. Es ist einstweilen unmöglich, über die Herkunft der aus einer anderen Quelle als der Nahrung selbst stammenden Oxalsäure etwas auszusagen.

Als ein Abbauprodukt der Harnsäure ist ferner das Allantoin oft angeführt worden. Man könnte annehmen, daß es als Zwischenprodukt bei der hypothetischen Bildung von Oxalsäure aus Harnsäure auftritt. Allantoin entsteht durch Oxydation sehr leicht aus Harnsäure. Es ist zuerst in der Allantoisflüssigkeit entdeckt und später als normaler Bestandteil des Harns saugender Kälber von *Wöhler*[1]) erkannt worden. Schließlich hat es *Gusserow*[2]) im Harn neugeborener Kinder nachgewiesen. Das Allantoin findet sich ferner im Urin verschiedener erwachsener Säugetiere, so von Hunden, Katzen und Kaninchen.

Das Allantoin ist das Diureid der Glyoxylsäure. Es läßt sich leicht durch Zusammenschmelzen von Glyoxylsäure und Harnstoff gewinnen:

$$\underset{\text{Glyoxylsäure}}{\begin{array}{l} COH \\ | \\ COOH \end{array}} + 2\,\underset{\text{Harnstoff}}{CO\begin{array}{l} \diagup NH_2 \\ \diagdown NH_2 \end{array}} = \underset{\text{Allantoin}}{\underbrace{CO\begin{array}{l} \diagup NH-CH-NH \\ \quad\quad\;\; | \\ \diagdown NH-CO\;\; NH_2 \end{array}}}\!\!>CO + 2\,H_2O.$$

Die Frage nach der Herkunft des Allantoins ist in mannigfacher Weise beantwortet worden. Ziemlich allgemein setzte man es stets in Beziehung zu den Purinkörpern. Diese Anschauung gewann an Boden, als

---

[1]) *F. Wöhler* und *Justus Liebig:* l. c. *Liebigs* Annalen. **26**. 244. 1838 und: *F. Wöhler:* Allantoin im Kälberharn. Ebenda. Bd. **70**. 229. 1849 und Gärung des Allantoins (Notiz). Bd. **88**. 100. 1853.

[2]) *A. Gusserow:* Zur Lehre vom Stoffwechsel des Fötus. Arch. f. Gynäk. **3**. 270. 1872. — *G. Pouchet:* Beiträge zur Kenntnis der Extraktivstoffe des Urins. Paris 1880. (S. 28 u. 37.)

es *E. Salkowski*[1]) und später *Minkowski*[2]) gelang, nachzuweisen, daß nach Fütterung mit an Purinbasen reichem Material, so von Thymus oder Pankreas, die Allantoinausscheidung beim Hunde beträchtlich ansteigt. *Cohn*[3]) fand, daß die Darreichung von Hypoxanthin bei demselben Tiere denselben Effekt hat. Ferner haben *Lafayette B. Mendel* und *Benjamin White*[4]) nachgewiesen, daß bei intravenöser Einfuhr von Harnsäure bei Katzen und Hunden in gleicher Weise, wie bei der Injektion von nukleïnsaurem Salz, eine Steigerung der Allantoinausscheidung auftritt. Gegen die Auffassung des Allantoins als normales Zwischenprodukt im Abbau von Purinbasen ist ins Feld geführt worden, daß die dem Hunde eingegebene Verbindung im Harn unverändert ausgeschieden wird.[5]) Beim Menschen wird ein Teil des eingeführten Allantoins zerstört. Wir können nicht finden, daß die bisherigen Untersuchungen nach irgend einer Richtung entscheidend wären. Die Bildung von Allantoin aus den Purinbasen, resp. aus den Bestandteilen der Nukleïne ist sehr wahrscheinlich gemacht. Der Umstand, daß eingeführtes Allantoin vom Hundeorganismus nicht angegriffen wird, spricht durchaus nicht gegen dessen Bildung als eine normale Durchgangsstufe im Abbau der Harnsäure. Es können sich die intermediär in den Zellen an ganz bestimmten Orten entstehenden Zwischenprodukte ganz anders verhalten, als wenn sie unvermittelt in den Organismus eingeführt werden. Andrerseits darf man kaum annehmen, daß die Harnsäure ganz einheitlich abgebaut wird. Es ist wohl denkbar, daß z. B. ein Teil über das Glykokoll und ein anderer Teil über das Allantoin zersetzt wird.[6])

Wir hätten damit über die Bildung der Harnsäure im Säugetierorganismus ein recht klares Bild erhalten. Sie ist unzweifelhaft auf den Abbau von Nukleïnsubstanzen zurückzuführen und in letzter Linie auf Purinbasen. Es ist noch nicht entschieden, ob bei den Vögeln und Reptilien, bei denen ja, wie wir gesehen haben, die Harnsäure in ihrer ganzen Bedeutung und ihrer Entstehung im wesentlichen an die Stelle des Harnstoffs bei den Säugetieren tritt, gleichfalls ein, wenn auch kleiner Teil auf dem geschilderten Weg gebildet wird. Es ist kaum zu bezweifeln, daß ganz

---

[1]) *E. Salkowski:* Über das Vorkommen von Allantoin im Harne nach Fütterung mit Pankreas. Zentralblatt für die mediz. Wissensch. **36**. Nr. 53. 929. 1898.

[2]) *O. Minkowski:* Über Stoffwechselprodukte nach Thymusfütterung. Zentralbl. f. innere Medizin. **19**. Nr. 19. 1898.

[3]) *Theodor Cohn:* Beitrag zur Kenntnis des Stoffwechsels nach Thymusnahrung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **25**. 507 1898.

[4]) *Lafayette B. Mendel* und *Benjamin White:* Der intermediäre Stoffwechsel der Purinkörper: Die Bildung von Allantoin im tierischen Organismus. Americ. Journal of Physiol. **12**. 85. 1905.

[5]) *Rudolf Poduschka:* Quantitative Versuche über Allantoinausscheidung. Archiv f. experim. Path. und Pharmak. **44**. 59. 1899.

[6]) Es ist nicht ohne Interesse, daß Allantoin in Zweigrinden und Knospen aufgefunden worden ist. *E. Schulze* und *J. Barbieri* (Über das Vorkommen von Allantoin im Pflanzenorganismus. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **14**. 1602. 1881. — Journal f. prakt. Chemie. **25**. 145. 1882. — Zeitschr. f. physiol. Chemie. **11**. 420. 1886) fanden Allantoin in jungen Platanentrieben. Über seine Herkunft ist nichts Sicheres bekannt.

analoge Prozesse auch im Organismus der Vögel und Reptilien sich vollziehen. Ebenso ist einstweilen durchaus nicht zu verneinen, daß eine synthetische Bildung von Harnsäure auch in den Geweben der Säugetiere stattfinden kann.

Ehe wir zur Besprechung des Verhaltens der übrigen Spaltprodukte der Nukleïnsäuren im tierischen Organismus übergehen, müssen wir noch die im Harn auftretenden Purinbasen berücksichtigen. Wir haben bereits erwähnt, daß z. B. bei angestrengter Muskelarbeit die Purinbasen in so großer Menge an das Blut abgegeben werden können, daß eine Steigerung des Purinbasengehaltes des Urins auftritt. Die tierischen Zellen finden keine Zeit, die Basen in Harnsäure überzuführen.

Es sind beständig im Urin Purinbasen vorhanden, die sich teils direkt als Abbauprodukte von Nukleïnsäuren auffassen lassen, teils jedoch sind auch Vertreter dieser Gruppe im Harne nachgewiesen, die nur indirekte Beziehungen zu den Abbauprodukten der Nukleïne besitzen. Die Menge dieser Stoffe ist übrigens im Urin stets gering und schwankend. Eine Vermehrung läßt sich durch Verfütterung von an Purinbasen reichen Stoffen erzielen. Auch bei vermehrtem Leukozytenzerfall kann eine erhöhte Ausscheidung von Purinbasen auftreten. Zu den nicht in Beziehung zum Nukleïnstoffwechsel stehenden Purinbasen gehören das Heteroxanthin[1]), das Paraxanthin[1]) und das 1-Methylxanthin.[2]) Sie stellen die Hauptmasse der sogenannten Alloxurbasen des Urins dar und stammen aus den in unseren Genußmitteln vorkommenden Stoffen, Kaffeïn, Theobromin und Theophyllin, ab. Die folgenden Formeln geben die Beziehungen zu diesen Stoffen wieder.

```
HN—CO                  CH3 . N—CO              CH3 . N—CO
 |   |                        |   |                    |   |
 CO  C . N . CH3              CO  C . NH               CO  C . N . CH3
 |   ||      >CH              |   ||    >CH            |   ||      >CH
HN—C . N//                  HN—C . N//               HN—C . N//
Heteroxanthin          1-Methylxanthin          Paraxanthin = 1·7-Di
= 7-Monomethyl-                                 methylxanthin
xanthin

CH3 . N—CO                 HN——CO                  CH3 . N—CO
      |   |                  |    |                       |   |
      CO  C—N<CH3            CO   C—N<CH3                 CO  C—NH
      |   ||    >CH          |    ||    >CH               |   ||   >CH
CH3 . N—C—N//          CH3 . N——C—N//             CH3 . N—C—N//
Kaffeïn                    Theobromin               Theophyllin.
```

[1]) *Georg Salomon:* Beiträge zur Chemie des Harns. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1882**. 426 und: Über einen neuen Bestandteil des menschlichen Harns. Ebenda. **1885**. 570. — *M. Krüger* und *G. Salomon:* Die Konstitution des Heteroxanthins und seine physiologische Wirkung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **21**. 169. 1895. — Über das Paraxanthin. Ber. d. Deutschen Chem. Gesellsch. **16** 195. 1883. — Über Paraxanthin und Heteroxanthin. Ebenda. **18**. 3406. 1885.

[2]) *M. Krüger:* Über zwei neue Basen im Harn von Irrenkranken. Archiv f. (Anat. und) Physiol. **1894**. 553. — *M. Krüger* und *G. Salomon:* Die Alloxurbasen des Harns. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **24**. 364. 1898.

Der Zusammenhang dieser Alloxurbasen mit den Purinbasen des Tees, Kaffees oder Kakaos ist durch Fütterungsversuche festgestellt.

Von den Purinbasen der Nukleïnsäuren direkt ableitbar sind Xanthin, Hypoxanthin, Guanin und Adenin. Letztere beiden sind nicht beständig nachweisbar. Sie erscheinen offenbar nur bei vermehrtem Zerfall von nukleïnhaltigem Material bei herabgesetzten Oxydationsverhältnissen. Gewöhnlich werden sie offenbar in die entsprechenden Oxypurine übergeführt. Xanthin ist ab und zu einmal an der Bildung von Harnsteinen mitbeteiligt. Reine Xanthinsteine sind selten. Meist ist Harnsäure ein Bestandteil der Blasensteine. Bald finden sich nur kleinere Konkremente, bald jedoch auch große Steine. Sehr oft sind sie geschichtet, wobei Schichten von Harnsäure mit solchen von Calciumoxalat abwechseln.

Es sind aus dem Harn übrigens noch zwei Alloxurbasen, das sogenannte Episarkin[1]) und das Epiguanin[2]) dargestellt worden. Letzteres ist 7-Methylguanin:

```
          NH—CO
          |   |
  NH2 . C     C . N . CH3.
        ||    ||   \
        N ——C—N ⟩CH
```

Wir müssen nun noch die Frage zu beantworten suchen, was aus den übrigen Bausteinen der Nukleïnsäuren wird. In erster Linie interessiert uns das Schicksal der Pyrimidine, des Uracils, Thymins und Cytosins. Es ist naheliegend, sie gleichfalls in irgend einer Weise in Beziehung zur Harnsäurebildung zu bringen. *H. Steudel*[3]) vermochte jedoch bei seinen Fütterungsversuchen an Hunden einen Übergang von Pyrimidinderivaten in Purinverbindungen nicht festzustellen. Wir wissen auch sonst nichts Genaues über das Verhalten der Pyrimidinbasen im Haushalte des Tierorganismus.

Was endlich die Phosphorsäure anbetrifft, die bei der Spaltung der Nukleïnsäure erhalten wird, so lassen sich über ihre Beziehungen zum Stoffwechsel nur Vermutungen aussprechen. Es ist denkbar, daß sie zur Lecithinbildung verwertet wird.

Wenn wir alles das, was wir gegenwärtig über den Abbau der Nukleoproteïde und speziell der Nukleïnsäuren wissen, überblicken, dann sehen wir noch weite Lücken in unseren Kenntnissen. Es ist uns noch nicht recht klar, in welcher Weise die Nukleoproteïde in der Zelle selbst am Stoffwechsel sich beteiligen, so wenig uns überhaupt die Rolle des Kerns im Zellstoffwechsel bekannt ist. Wenn auch das Studium der Harnsäurebildung uns ein recht klares Bild der Umwandlungen der Purinbasen gebracht hat,

---

[1]) *Balke:* Zur Kenntnis der Xanthinkörper. Inaug.-Diss. Leipzig 1893. — *Georg Salomon:* Weitere Untersuchungen über die Xanthinkörper des Harns. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **18**. 207. 1894.

[2]) *M. Krüger:* l. c. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1894**. 553. — *M. Krüger* und *G. Salomon:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **24**. 364. 1898 und: Epiguanin. Ebenda. **26**. 389. 1898/99.

[3]) *H. Steudel:* Das Verhalten einiger Pyrimidinderivate im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **32**. 285. 1901.

so ist es andrerseits vorläufig nicht gelungen, aus diesen Kenntnissen heraus in das Dunkel der bekannten Stoffwechselstörungen, die Gicht und die Harnsäurediathese, Licht zu bringen. Wir können uns wohl vorstellen, daß bei diesen Krankheiten die Harnsäurebildung aus irgend welcher Ursache vermehrt, oder die Harnsäurezerstörung vermindert ist. Nun ist die Harnsäure in Wasser sehr schwer löslich, und auf diesen Umstand ist zum Teil ihr Befund in bestimmten Geweben — vor allem im Knorpel — zurückgeführt worden. *His*[1]) fand ihre Löslichkeit 1 : 39.000 bei 18° C. Wir werden an anderer Stelle noch auf diese Verhältnisse eingehen und wollen hier nur noch hervorheben, daß in der Harnsäure von den vier durch Radikale ersetzbaren Wasserstoffatomen nur zwei an der Salzbildung beteiligt sind. Man nennt aus diesem Grunde die Harnsäure auch eine zweibasische Säure. Dementsprechend bildet sie auch zwei Reihen von Salzen, saure und neutrale. Das saure harnsaure Natron wird auch Mononatriumurat genannt und das neutrale, Dinatriumurat. Viele Spekulationen über die Ablagerung von Harnsäure bei der Gicht in den Geweben, speziell auch in den Gelenken sind, wie schon erwähnt, von der Schwerlöslichkeit der Harnsäure ausgegangen. Einesteils könnte ein vermehrter Harnsäuregehalt an und für sich zur Abscheidung von Harnsäure führen, und anderenteils könnte die Zusammensetzung des Blutes, der Lymphe oder der Gewebsbestandteile eine derartige sein, daß die Löslichkeitsbedingungen für die Harnsäure auch bei normalem Gehalt vermindert sind. Alle diese Hypothesen haben sich als wenig fruchtbar erwiesen. Sie entbehren alle einer sicheren Grundlage. Wir wissen nämlich nicht, in welcher Form eigentlich die Harnsäure in den Geweben und im Blut transportiert wird. Man hat angenommen, daß sie sich in Bindung mit Eiweiß, Nukleïnsäure und anderen Stoffen finde und nicht frei zirkuliere, ohne daß es jedoch gelungen wäre, einen einwandfreien Beweis nach dieser Richtung zu erbringen. Aus den Ablagerungen selbst, die aus Mononatriumurat bestehen, lassen sich natürlich keine Rückschlüsse ziehen. Einst wurde großer Wert auf den erhöhten Gehalt des Blutes an Harnsäure gelegt. Jetzt wissen wir, daß auch unter anderen Umständen der Harnsäuregehalt des Blutes erhöht sein kann, ohne daß die Symptome der Gicht auftreten, ja *Weintraud*[2]) hat gezeigt, daß normale Individuen

---

[1]) *W. His* d. J.: Das Verhalten der Harnsäure im tierischen Organismus. Verhandl. des XVII. Kongresses f. innere Medizin. S. 315. 1899. — Schicksal und Wirkungen des sauren harnsauren Natrons in Bauch- und Gelenkhöhle des Kaninchens. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **67**. 81. 1900. — Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze in Lösungen. Verhandl. des XVIII. Kongresses f. innere Medizin. 425. 1900 und Zentralbl. f. Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten. 1. 61. 1900. Vgl. auch Therapie der Gegenwart. N. F. **3**. 434. 1901. — *W. His* d. J. und *Theodor Paul:* Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze in Lösungen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **31**. 64. 1900.

[2]) *W. Weintraud:* Über Harnsäure im Blute und ihre Bedeutung für die Entstehung der Gicht. Wiener klinische Rundschau. **10**. Nr. 1 u. 2. S. 3 und 21. 1896. Vgl. die weitere Literatur bei *Hugo Wiener:* Die Harnsäure und ihre Bedeutung für die Pathologie. Ergebnisse der Physiol. (Asher & Spiro.) Jg. 2. 1. Abt. 377. 1903.

nach reichlicher Zufuhr von an Purinbasen reicher Nahrung einen erhöhten Gehalt an Harnsäure im Blut aufweisen können. Auch der vermehrten Harnsäureausscheidung bei der Gicht ist ein großer Wert beigelegt worden, bis einwandfrei bewiesen wurde, daß man nur von einer vermehrten Harnsäureausscheidung während des akuten Anfalles sprechen darf. Im übrigen jedoch ist — abgesehen davon, daß die Purinwerte des Harns beim Gichtkranken viel mehr schwanken als unter normalen Verhältnissen — der Gehalt an Purinen im Harn in großen Perioden betrachtet ein normaler.

Auffallend ist auf alle Fälle, daß die Harnsäureablagerung resp. die gichtische Entzündung bestimmte Prädilektionsstellen hat, so vor allem die kleinen Gelenke an den Extremitäten. Man hat daran gedacht, daß das Primäre der ganzen Erkrankung nicht eine Störung irgend einer Art im Purinstoffwechsel sei, sondern eine Veränderung der Gewebe an den genannten Stellen. Sowie man sich vorstellt, daß die Bildung von Gallensteinen als primäre Ursache eine Entzündung der Gallenwege hat, und auch die Harnsteine auf der Grundlage eines organischen Gerüstes entstehen läßt, nahm man auch an, daß durch Gewebsveränderung die zirkulierende Harnsäure an den genannten Stellen niedergeschlagen wird.

Es ist hier nicht der Ort, auf die Pathologie der Gicht einzugehen und auf eine Diskussion der verschiedenartigen Theorien einzutreten. Wir können hier nur wechselseitig versuchen, teils aus den Ergebnissen der physiologisch-chemischen Forschung pathologische Prozesse aufzuklären und anderenteils von letzteren aus neue Gesichtspunkte für erstere zu gewinnen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß auch der Purinstoffwechsel in seinem ganzen Wesen erst bei weiteren Studien auf dem Gebiete der Pathologie und Physiologie eine volle Aufklärung finden wird. Einstweilen müssen wir uns mit der Skizzierung des Standes der ganzen Frage begnügen und hervorheben, daß vorläufig der Hypothese ein weiter Spielraum gelassen ist, ein Zeichen, daß die ganze Forschung noch keine sichere Grundlage gefaßt hat. Sicher wird sich auch hier die gichtische Erkrankung nicht auf eine bestimmte Ursache und auf eine bestimmte Störung im Zellstoffwechsel zurückführen lassen. Auch hier werden, wie beim Diabetes, mannigfache Umstände maßgebend sein und an den verschiedensten Stellen im gesamten Purinstoffwechsel Störungen vorliegen können, die schließlich zu denselben Endsymptomen führen.

Vorlesung XIV.

Die Wechselbeziehungen zwischen Fett, Kohlehydraten und Eiweiß.

I.

Bei der bisherigen Besprechung der drei wichtigsten Klassen von organischen Nahrungsstoffen, den Fetten, Kohlehydraten und den Eiweißstoffen, haben wir jede einzelne Gruppe für sich auf ihren Resorptionswegen, in ihren Assimilationsstätten und ihren Beziehungen zu bestimmten Funktionen des Körpers betrachtet. Wir haben in den Kohlehydraten die wichtigste Quelle der Muskelkraft kennen gelernt und in den Fetten die hervorragendste Wärmequelle. Viel unsicherer ist die Bedeutung der Eiweißkörper. Wir wissen, daß sie absolut unvertretbar sind und wissen auch, daß sie als Baumaterial der Zellen, als Ersatz für abgenutzte Teile unbedingt notwendig sind. Unaufgeklärt ist vorläufig, weshalb der tierische Organismus unter allen Umständen so große Eiweißmengen braucht, und weshalb er das zugeführte Eiweiß bis zu einer gewissen Grenze so rasch zersetzt.

Bei der genaueren Verfolgung des Stoffwechsels ist man sehr bald auf Resultate gestoßen, welche die Annahme, daß z. B. die Muskeln nur mit den Spannkräften der Kohlehydrate arbeiten können, zweifelhaft erscheinen lassen. Andrerseits hat man frühzeitig beobachtet, daß bei sehr kohlehydratreicher Kost ein Teil der Kohlehydrate verschwindet, d. h. nicht in Form von Glykogen nachzuweisen ist, während eine genaue Kontrolle des Gaswechsels zeigt, daß keine vermehrte Verbrennung von Zucker stattgefunden hat. Somit bleibt nur die Annahme übrig, daß die überschüssigen Kohlehydrate außer in Form von Glykogen ganz offenbar noch in einer anderen Form aufgespeichert werden.

Bevor wir an die Besprechung derjenigen Tatsachen gehen, die uns zur Annahme zwingen, daß eine Umwandlung einer Gruppe von Nahrungsstoffen in eine andere im tierischen Organismus stattfinden muß, wollen wir vorausgreifend an Hand unserer Kenntnis der chemischen Zusammen-

setzung der Fette, Kohlehydrate und Proteïne die Beziehungen erörtern, die zwischen diesen Gruppen von Nahrungsstoffen bestehen. Selbstverständlich können uns diese nur die Möglichkeit derartiger Umwandlungen leichter verständlich machen und uns zeigen, auf welchem Wege sie stattfinden könnten. Der Organismus selbst kann natürlich ganz andere Wege einschlagen und von ganz anderen Verbindungen, z. B. von Abbauprodukten aus Brücken von einem Nahrungsstoff zum anderen schlagen.

Wenn wir die Entstehung der verschiedenartigsten Kohlenstoffverbindungen in der Pflanze, dem Urquell aller Kohlenstoffverbindungen der lebenden Organismen überhaupt, verfolgen, so werden wir, wie wir bereits ausführten[1]), ohne weiteres zu der Annahme gezwungen, daß das erste Assimilationsprodukt der Kohlensäure durch die Vermittlung von Chlorophyll und dem Einflusse der Sonnenergie ein Kohlehydrat resp. eine dieser Körperklasse nahestehende Verbindung ist. Die Kohlehydrate nehmen unzweifelhaft im Stoffwechsel der Pflanzen eine zentrale Stellung ein. Eiweiß und Fett treten an Bedeutung weit zurück. Es ist nicht ausgeschlossen, daß bei der Assimilation der Kohlensäure ganz verschiedene Wege eingeschlagen und verschiedene primäre Assimilationsprodukte gebildet werden. Es ist wohl möglich, daß die Kohlehydrate, d. h. die Stärke ihrer Menge wegen die übrigen Verbindungen verdeckt. Bis jetzt hat sich, weil die Stärke so leicht und sicher erkennbar ist, unser Interesse wesentlich auf sie und die durch sie vertretene Gruppe gerichtet. Andrerseits prägen die Kohlehydrate dem Pflanzenorganismus seine Eigenart auf. Überall, wo wir hinsehen, finden wir sie, und wenn wir all die zahlreichen Polysaccharide, die einfachen, durch Kondensation einer einzigen Zuckerart entstandenen, wie z. B. die Stärke, und die unzähligen, aus mannigfaltigen Komponenten, wie Arabinose, Xylose, Dextrose etc. aufgebauten, komplizierten betrachten, dann erkennen wir in den Kohlehydraten Verbindungen, die im Pflanzenorganismus unzweifelhaft dieselbe prädominierende Stellung einnehmen wie das Eiweiß im tierischen Organismus. Jedenfalls sind in letzter Linie alle drei Körperklassen: die Fette, Kohlehydrate und Proteïne, auf die Kohlensäure der Luft zurückzuführen, denn sie ist die einzige in Betracht kommende Kohlenstoffquelle der Pflanze.

Bei der Besprechung der Kohlensäureassimilation durch die Pflanzen haben wir der *Baeyer*schen Hypothese gedacht, nach welcher Formaldehyd als erstes Kondensationsprodukt zu betrachten ist. Wir haben damals schon erörtert, daß wir uns durch Kondensation mehrerer Moleküle dieser Verbindung sehr wohl die verschiedenartigsten Zuckerarten entstanden denken können. Andrerseits erwähnten wir auch die Hypothese von *Emil Fischer*, die die Möglichkeit, daß die von ihm entdeckte Glyzerose als erste Station in dem ganzen Prozesse der Kohlensäureassimilation zu betrachten ist, umfaßt. Diese Annahme hat viel für sich, und wenn vielleicht auch Glyzerose hier bei dieser ersten Etappe nicht auftreten sollte, dann ist

---

[1]) Vgl. Vorlesung IV.

doch daran zu denken, daß sie beim Abbau der Kohlehydrate entstehen kann. Jedenfalls hat der Gedanke, daß die Glyzerose im Mittelpunkt der weiteren Synthesen des Pflanzenorganismus steht, viel Verlockendes für sich. Von der Glyzerose aus lassen sich leicht Brücken sowohl zur Gruppe der Proteïne als zu der der Fette schlagen.

Die Beziehungen zu der Fettreihe ergeben sich ohne weiteres aus den folgenden Formeln:

CH_2OH		COH		$COOH$
$\vert$		$\vert$		$\vert$
$CHOH$	$\longleftarrow$	$CHOH$	$\longrightarrow$	$CHOH$
$\vert$		$\vert$		$\vert$
CH_2OH		CH_2OH		CH_2OH
Glyzerin		**Glyzerose** (Glyzerinaldehyd)		Glyzerinsäure.

Die Glyzerose ist nichts weiter als der Aldehyd des Glyzerins. Seine Darstellung ist aus Glyzerin von *Emil Fischer* ausgeführt worden. Wir können uns umgekehrt aus der Glyzerose auch den einen Komponenten der Fettkörper, das Glyzerin, entstanden denken. Komplizierter gestalten sich die Verhältnisse, wenn wir die Fettsäuren, die anderen Komponenten des Fetts, auf Zucker zurückführen wollen. *Emil Fischer*[1]) denkt sich ihre Bildung wie folgt. Es treten zur Bildung der Ölsäure und der Stearinsäure drei Moleküle von Traubenzucker oder aber 6 Moleküle Glyzerose mit ihren Aldehydgruppen zusammen. Es entsteht so zunächst eine Kette mit $3 \times 6 = 18$ Kohlenstoffatomen. Durch Verschiebung und Wegnahme von Sauerstoff, also durch Reduktion, würden dann die genannten Säuren gebildet werden. Die übrigen am Aufbau der Fette beteiligten Fettsäuren, z. B. die Palmitinsäure, kann man sich in ähnlicher Weise entstanden denken, nur werden je nach der Kohlenstoffzahl bald nur Hexosen, bald Hexosen und Pentosen etc. zusammentreten. Die Palmitinsäure mit ihren 16 Kohlenstoffatomen läßt sich entstanden denken aus einem Molekül Hexose und zwei Molekülen Pentosen. Im Pflanzenreich sind ja die letzteren außerordentlich verbreitet und in großen Mengen zur Hand. Im Tierkörper, in dem sie eine viel geringere Rolle spielen, kann man sie sich durch Abbau gebildet denken. Wir haben ja kennen gelernt, daß aus der Glukose resp. der Glukonsäure, sehr leicht eine Pentose, die Arabinose zu erhalten ist, und andrerseits gesehen, daß das Oxydationsprodukt des Traubenzuckers, die Glukuronsäure, auch leicht durch Kohlensäureabspaltung in einen Zucker der Fünfkohlenstoffreihe übergeht. In anderer Weise hat sich *A. Magnus-Levy*[2]) die Fettbildung aus Kohlehydraten gedacht, und zwar speziell im tierischen Organismus. Er nimmt an, daß aus dem Zucker bei dessen Abbau Milchsäure, $C_3H_6O_3$, entsteht. Aus dieser soll nun

[1]) *Emil Fischer:* Die Chemie der Kohlehydrate und ihre Bedeutung für die Physiologie. Berlin. August Hirschwald. 1894. S. 28.

[2]) *A. Magnus-Levy:* Über den Aufbau der hohen Fettsäuren aus Zucker. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 365. 1902.

zunächst Azetal, C_2H_4O, sich bilden, durch dessen Kondensation und Reduktion schließlich die betreffende Fettsäure hervorgehen soll.

Während wir somit wohl imstande sind, den einen Komponenten der Fette, das Glyzerin, ohne weiteres aus der Kohlehydratgruppe abzuleiten haben wir für die Bildung der Fettsäuren keinen festen Untergrund. Wir sind vorläufig auf Vermutungen angewiesen. Eine Umwandlung von Zucker in Fett ist bis jetzt auf chemischem Wege nicht geglückt.

Betrachten wir nun die Beziehungen, die die Glyzerose zu den Eiweißstoffen resp. zu deren Bausteinen bietet. Sie sind durch die folgende Übersicht fixiert:

$$\begin{array}{cccc} COH & CH_2OH & CH_2SH & CH_3 \\ | & | & | & | \\ CHOH & CHNH_2 & CH.NH_2 & CHNH_2 \\ | & | & | & | \\ CH_2OH & COOH & COOH & COOH \end{array}$$

Glyzerose	α-Amino-β-Oxy-propionsäure Serin	α-Amino-β-thio-propionsäure Cysteïn	α-Amino-propionsäure Alanin

Diese Formeln zeigen ohne weiteres, welch enge Bande diese beiden, scheinbar so gänzlich verschiedenen Gruppen verknüpfen. Es hält nicht schwer, sich aus der Glyzerose diese drei angeführten Aminosäuren entstanden zu denken. Aus einer Hexose oder zwei Molekülen Glyzerose könnte durch Anlagerung von Ammoniak und partielle Reduktion[1]) Leucin sich bilden, und aus diesem kann man sich durch Oxydation die zweibasischen Säuren Glutamin- und Asparaginsäure ableiten. Schon die Vorstellung der Bildung dieser letzteren Verbindungen begegnet Schwierigkeiten — das Leucin, eine Isobutylaminoessigsäure, besitzt eine verzweigte Kette. Sie mehren sich, sobald wir an die aromatischen Kerne der Proteïne, an das Phenylalanin und das Tyrosin, denken. Die Bildung des Benzolkernes aus Kohlehydraten stellt einen hochkomplizierten Prozeß dar. Im Pflanzenorganismus müssen derartige Umwandlungen zweifellos vor sich gehen, nur wird die Bildung dieser Stoffe keine direkte sein.

Wir müssen auch der nahen Verwandtschaft des Alanins zur Milchsäure, die so leicht durch Einwirkung von Alkali und den Einfluß von Enzymen sich bildet, denken.

$$\begin{array}{cc} CH_3 & CH_3 \\ | & | \\ CHOH & CHNH_2 \\ | & | \\ COOH & COOH \end{array}$$

Milchsäure	Alanin.

Auch auf diesem Wege könnte die Pflanze sich ihr Eiweiß resp. einzelne Aminosäuren bilden. Umgekehrt kann aus Alanin, Serin und Cysteïn

[1]) Vgl. *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Hydrolyse des Oxyhämoglobins durch Salzsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **36**. 268. 1902.

leicht durch Abbau, aus Alanin durch einfache Ammoniakabspaltung (Desamidierung) Milchsäure entstehen. In der Tat finden derartige Prozesse im tierischen Organismus in großem Umfange statt. Die Milchsäure kann somit im tierischen Organismus zwei Quellen haben. Sie kann aus Kohlehydraten und aus Eiweiß stammen.

Im tierischen Organismus spielt eine Bildung von Eiweiß aus einer der anderen Gruppen von Nahrungsstoffen sicher keine Rolle, wenigstens sprechen alle Erfahrungen über den Eiweißstoffwechsel dagegen. Es ist nur der Möglichkeit der Bildung von Kohlehydraten und von Fett aus Eiweiß zu gedenken. Nun haben wir ja erkannt, daß ein großer Teil der Bausteine der Proteïne in nächster Beziehung zu den niederen Fettsäuren der normalen Fettsäurereihe stehen. Wir wissen ferner, daß nur ein Teil des Kohlenstoffs mit dem Stickstoff der einzelnen Aminosäuren den Organismus verläßt. Es muß unbedingt ein Teil der Kohlenstoffketten zurückbleiben. Was aus diesen wird, ist vorläufig gänzlich unbekannt. Hier muß die ganze Forschung nach der Transformation der Eiweißkörper in Fette und Kohlehydrate einsetzen, denn von diesen Kohlenstoffketten aus müßten diese Umwandlungen sich vollziehen. Es muß hervorgehoben werden, daß wir eine sichere Unterlage für derartige Übergänge nicht besitzen, ja vorläufig auch keine Anhaltspunkte haben.

Vielleicht wirft auf die Bildung von Eiweiß aus Kohlehydraten bei den Pflanzen und umgekehrt von Kohlehydraten aus Eiweiß im tierischen Organismus das Zwischenglied, das Glukosamin, einiges Licht. Es ist ein Derivat der Glukose (oder der Mannose) und steht einerseits den Zuckern und andrerseits den Oxyaminosäuren sehr nahe. Es ist gewiß nicht ohne Bedeutung, daß die Natur solche Bindeglieder hervorgebracht hat. Wir erinnern nach dieser Richtung an folgende Formelbilder:

$CH_2 . (OH)$	$CH_2 . (OH)$	$CH_3 . (NH_2)$	$CH_2\ CH_3$
$\dot{C}H\ (OH)$	$\dot{C}H\ (OH)$	$\dot{C}H_2$	\/
$\dot{C}H\ (OH)$	$\dot{C}H\ (OH)$	$\dot{C}H_2$	CH
$\dot{C}H\ (OH)$	$\dot{C}H\ (OH)$	$\dot{C}H_2$	$\dot{C}H_2$
$\dot{C}H\ (OH)$	$\dot{C}H\ (NH_2)$	$\dot{C}H\ (NH_2)$	$\dot{C}H\ (NH_2)$
$\dot{C}H : O$	$\dot{C}H : O$	$\dot{C}OOH$	$\dot{C}OOH$
Traubenzucker	Glukosamin	Lysin	Leucin.

Die Kohlehydrate vermitteln, wie wir schon früher ausführlich besprochen haben, Beziehungen zu mehrwertigen Alkoholen einerseits und zu Säuren verschiedener Art andrerseits. Große Gruppen von verschiedenartigen Verbindungen können wir so direkt und indirekt auf den Zucker zurückführen. Ganz unaufgeklärt ist noch die Entstehungsweise der zahllosen Gerbstoffe, der ätherischen Öle, der Alkaloide etc. etc. im Pflanzenorganismus. Auch sie sind in letzter Linie alle auf die Kohlensäure der Luft zurückzuführen. In welchen Beziehungen sie zu den Kohlehydraten stehen, entzieht sich vorläufig völlig unserer Kenntnis, ja, man wird geneigt sein, solche bei der Kompliziertheit des Aufbaues dieser Verbindungen

überhaupt nicht anzunehmen. Daß jedoch Produkte der Pflanzenwelt, die scheinbar mit den Kohlehydraten nicht die geringste Verwandtschaft haben, dennoch in letzter Linie aus diesen hervorgegangen sein dürften, hat *C. Harries*[1]) bewiesen. Er zeigte, daß der Kautschuk, ein hydrierter Achtring (1·5-Dimethyl-cyclooctadiën), resp. sein Ozonid bei der Spaltung mit Wasser Lävulinaldehyd, $CH_3 . CO . CH_2 . CH_2 . COH$, bzw. die entsprechende Lävulinsäure liefert. Nun gehen die Zuckerarten sehr leicht in Lävulinsäure über, andrerseits ist es wohl möglich, daß der Kautschuk aus Pentosen sich aufbaut. Ihre Reduktion zum Reste C_5H_8 und dessen Kondensation zu

$$\left(\begin{array}{l} CH_3 . \underset{\|}{C} . CH_2 . CH_2 . \underset{\|}{CH} \\ \quad\; HC . CH_2 . CH_2 . C . CH_3 \end{array}\right)_X$$

läßt den Kautschuk hervorgehen. Vielleicht steht das von *Atterberg*[2]) aus Buchenholzteer gewonnene und leicht in Lävulinaldehyd[3]) aufspaltbare α-Methylfuran in noch engeren Beziehungen zur Kautschuksynthese. Jedenfalls gibt uns diese Auffassung einen neuen Stützpunkt zur Annahme, daß die ganze große Gruppe der Terpene ebenfalls in den Kohlehydraten ihre Muttersubstanz haben.

Nicht unerwähnt in diesem Zusammenhang soll eine eigenartige Verbindung bleiben, die in der Pflanzenwelt und auch im tierischen Organismus verbreitet ist und die empirische Formel der Hexosen hat. Wir meinen den Inosit. Er findet sich bei letzterem in den Muskeln, der Leber, Milz, den Nieren, Nebennieren, Lungen, dem Gehirn, den Leukozyten und den Hoden und ist wiederholt im Harn unter normalen und pathologischen Verhältnissen nachgewiesen worden. Der Inosit, $C_6H_{12}O_6$, ist zunächst für einen Zucker gehalten worden. Erst später ist er von *Maquenne*[4]) als ein Hexamethylenderivat erkannt worden von folgender Zusammensetzung:

$$CHOH\begin{array}{l} \diagup CHOH - CHOH \diagdown \\ \diagdown CHOH - CHOH \diagup \end{array}CHOH$$

Hexahydroxybenzol = Inosit.

Es ist wohl möglich, daß wir hier eine der ersten Etappen in der Umwandlung der Kohlehydrate zum Benzolkern vor uns haben, und so eröffnet uns diese biologisch so interessante Verbindung weite Ausblicke auf die so zahlreichen aromatischen Verbindungen des Pflanzenorganismus.

---

[1]) *C. Harries:* Zur Kenntnis der Kautschukarten: Über Abbau und Konstitution des Parakautschuks. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **38**. 1195. 1905.

[2]) *Albert Atterberg:* Über das wahrscheinliche Vorkommen von Furfuran (Tetraphenol) und eines Homologen desselben unter den Produkten der trockenen Destillation des Fichtenholzes. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **13**. 879. 1880.

[3]) *C. Harries:* Über die Aufspaltung des Sylvans zum Aldehyd der Lävulinsäure. Berichte d. Deutschen chem. Gesellsch. **31**. 37. 1898.

[4]) *Maquenne:* Sur quelques dérivés de l'inosite. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **104**. 1719. 1887; und: Sur un nouveau sucre aromatique. Ebenda. **109**. 812. 1889.

Ist durch die chemische Forschung so mancher dunkle biologische Prozeß dem Verständnis näher gerückt sind und durch sie auch manchen Fragen neue Bahnen gewiesen worden, so dürfen wir andrerseits nicht außer acht lassen, daß uns ein klarer Einblick gerade in die wichtigsten Umwandlungen fehlt. Hier sind wir ganz ausschließlich auf Tierversuche angewiesen. Manche Beobachtungen verdanken wir auch dem physiologischen Experiment der Natur, der Pathologie. Hier muß mit voller Schärfe betont werden, daß wir mit all diesen Versuchen den eindeutigen direkten Weg der Beweisführung verlassen. Die Tierexperimente liefern uns fast ausschließlich indirekte Schlüsse. Diese sind nicht völlig beweisend, sie sind nur mehr oder weniger überzeugend und sind in letzter Linie in zahlreichen Fällen von der Auslegung des Forschers abhängig. Hier liegt ein wunder Punkt in der ganzen biologischen Forschung, der ihr einen nicht zu vernachlässigenden unsicheren Grundton gibt. Unter diesen Umständen ist es schwer, jetzt schon mit Sicherheit ein Urteil über die zahlreichen Versuche, die zur Entscheidung der Frage nach dem Übergang der verschiedenen Gruppen von Nahrungsstoffen ineinander angestellt worden sind, zu fällen. Es können hier nur die wichtigsten und am meisten begründeten Ansichten wiedergegeben und die am überzeugendsten ausgeführten Experimente angeführt werden. Andrerseits würden wir einen großen Fehler begehen, wenn wir nur diejenigen Prozesse und Umwandlungen im Organismus als erwiesen ansehen wollten, für die wir rein chemisch eine Erklärung zur Hand haben, und die wir womöglich außerhalb der lebenden Zelle wiederholen können. Wir würden uns auf diesem Wege Schranken ziehen, die einer Weiterentwicklung der Biologie entschieden wenig förderlich wären, und ganz vergessen, daß die Biologie ein selbständiges Gebiet für sich darstellt, das eigene Methoden und eigene Forschungswege verlangt. In letzter Linie wird man allerdings stets auf die exakten Wissenschaften, die Chemie und Physik, zurückgreifen und erst dann ein biologisches Problem als gelöst betrachten, wenn diese den Schlußstein gelegt haben.

Beginnen wir zunächst mit den Kohlehydraten und deren Umwandlung in die beiden Gruppen von Nahrungsstoffen, in Fett und Eiweiß. Eine Entstehung von Eiweiß aus Kohlehydraten kommt wohl nur im Pflanzenorganismus in der Weise in Betracht, daß die Pflanzenzelle die Kohlenstoffketten des Zuckers zur Synthese mit dem, sei es durch die Wurzeln aus dem Boden, sei es in einzelnen Fällen aus der Luft assimilierten Stickstoff verwendet. Genaueres wissen wir über diese Vorgänge nicht. Im tierischen Organismus können wir mit Sicherheit eine derartige Umwandlung ausschließen. Anders verhält es sich mit den Beziehungen der Kohlehydrate zu den Fetten. Einen ersten Einblick in diese Verhältnisse gab die Bildung von Fett in reifenden Ölsamen und im Fruchtfleisch der Olive. Wir wissen, daß die unreifen Ölsamen wohl reichlich Kohlehydrate, jedoch fast kein Fett enthalten. Bei der Reifung der Samen sieht man allmählich die Kohlehydrate schwinden und an ihrer Stelle Fett auftreten. Diese Beobachtung ist recht eindeutig, denn weder kann der Samen

Kohlehydrate nach außen abgeben, noch kann er Fett aufnehmen. Der Wechsel des Bestandes eines Nährmateriales macht sich auch im Stoffwechsel geltend. Der respiratorische Koëffizient ändert sich. Wie *Gerber*[1]) nachgewiesen hat, ist das Verhältnis der produzierten Kohlensäure zum aufgenommenen Sauerstoff, solange der Samen unreif ist, kleiner als 1. Es wird mehr Sauerstoff verbraucht, als Kohlensäure abgegeben wird. Während der Reifung wird der respiratorische Quotient größer als 1, um bei völliger Reife wieder unter 1 zu fallen. Ganz entsprechende Resultate sind bei der Reifung der Oliven, welche im unreifen Zustande Mannit enthalten, erhalten worden. Die folgenden von *A. Rousille*[2]) ausgeführten Bestimmungen geben einen Einblick in die Prozesse, die die Reifung der Oliven begleiten:

	Rohfett	Eiweißgehalt
Am 30. Juni	1·397%	—
„ 30. Juli	5·490%	—
„ 30. August	29·19 %	14·619%
„ 30. September	62·304%	4·189%
„ 30. Oktober	67·213%	4·411%
„ 25. November	68·573%	4·329%

Leclerc du Sablon[3]) **fand für Nüsse folgende Werte für Fette und Kohlehydrate:**

Datum der Ernte	Wasser in Prozent	Öl in Prozent	Glukose in Prozent	Saccharose in Prozent	Amylosen in Prozent
6. Juli . . .	837	3	7·6	0	21·8
1. August . .	535	16	2·4	0·5	14·5
15. „ . .	274	42	0	0·6	3·2
1. September .	48	59	0	0·8	2·6
4. Oktober .	10	62	0	1·6	2·6

Die Umwandlung von Kohlehydraten in Fett bei Mandeln beweisen folgende Bestimmungen:

Datum der Ernte	Wasser in Prozent	Öl in Prozent	Glukose in Prozent	Saccharose in Prozent	Amylosen iu Prozent
9. Juni . .	896	2	6·0	6·7	21·6
4. Juli . . .	716	10	4·2	4·9	14·1
1. August . .	219	37	0	2·8	6·2
1. September .	117	44	0	2·6	5·4
4. Oktober .	12	46	0	2·5	5·3

[1]) *C. Gerber:* Etude sur la transformation des matières sucrées en huile dans les olives. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **125**. 658. 1897 und: Recherches sur la formation des réserves oléagineuses des grains et des fruits. Ebenda. **125**. 732. 1897.

[2]) *A. Roussille:* Recherches relatives à la maturation des olives. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **86**. 610. 1878.

[3]) Vgl. *Leclerc du Sablon:* Sur la formation des reserves non azotées de la noix et de l'amande. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **123**. 1084. 1896.

Es ist von Interesse, daß bei der Bildung des Fettes — offenbar als Zwischenprodukte — Fettsäuren beobachtet worden sind[1]). Wie die Umwandlung im einzelnen sich vollzieht, ist noch ganz unaufgeklärt.

Wir kennen auch den umgekehrten Prozeß, nämlich die Zuckerbildung aus Fett, und zwar ist diese Umwandlung bei den keimenden Ölsamen verfolgt worden. Läßt man diese unter Lichtausschluß sich entwickeln, so sieht man aus den Kotyledonen das Fett schwinden. An seine Stelle treten Kohlehydrate: Stärke, Zellulose, Gummi, Zucker. Läßt man stärkemehlhaltige Samen unter einer durch Quecksilber verschlossenen Glasröhre keimen, so tritt keine Veränderung des Gasvolumens auf. Bei der Keimung ölhaltiger Samen jedoch erkennt man am Steigen des Quecksilbers, daß Gas verbraucht wird. Es ist dies diejenige Sauerstoffmenge, welche zur Umwandlung der sauerstoffarmen Fette in die sauerstoffreichen Kohlehydrate notwendig ist. Diese wichtigen Beobachtungen sind von *Julius Sachs* und *Wiesner*[2]) im Jahre 1859 gemacht worden.

Es kann somit keinem Zweifel unterliegen, daß die Pflanzenzelle fähig ist, aus Fett Kohlehydrate und aus Kohlehydraten Fett hervorgehen zu lassen. Nimmt man mit *Kassowitz*[3]) an, daß das Protoplasma die eine Verbindung, z. B. Fett, aufnimmt („assimiliert") und sie gewissermaßen völlig auflöst, um auf der anderen Seite z. B. ein „Kohlehydrat" aus seiner gesamten Struktur herauszulösen, so daß kein direkter Zusammenhang zwischen diesen beiden Verbindungen vorhanden ist, so schließt man die präzise Fragestellung aus und entrückt den ganzen Prozeß und damit den ganzen Stoffwechsel überhaupt unserem Verständnis, denn in letzter Linie kann es für die Funktionen des Protoplasmas nicht gleichgültig sein, ob in seinen Aufbau bald Fette, bald Kohlehydrate und bald Eiweißstoffe eintreten. Die ganze Frage nach den Transformationen der einzelnen Nahrungsstoffe wird durch derartige Vorstellungen nur verschoben und auch verwickelter und vor allem sehr unklar.

Eine vielumstrittene Frage ist nun die, ob der tierischen Zelle dieselben Fähigkeiten zukommen wie der Pflanzenzelle. Vermag auch der tierische Organismus Fett in Kohlehydrate und umgekehrt Kohlehydrate in Fett überzuführen? Der letztere Prozeß gilt wohl ganz allgemein als sichergestellt. Wir wissen, daß bei kohlehydratreicher Ernährung ein nicht unbeträchtlicher Teil der eingeführten Kohlehydrate nicht in Form von Glykogen abgelagert werden kann, und daß trotzdem keine Hyperglukämie auftritt. Dieser Umstand zwingt uns zu der Annahme, daß die Kohlehydrate außer in Form von Glykogen auch in anderer Weise als Reservestoffe aufgestapelt werden können. Durch zahlreiche Fütterungsversuche

---

[1]) *v. Rechenberg:* Gehalt der tierischen und Pflanzenfette an freien Fettsäuren. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **14.** 2216. 1881.

[2]) *Julius Sachs:* Über das Auftreten der Stärke bei der Keimung ölhaltiger Samen. Botan. Zeitung. 1859.

[3]) Vgl. *Max Kassowitz:* Allgemeine Biologie. Bd. I. Aufbau und Zerfall des Protoplasma. Wien. Moritz Perles. 1899. — Bd. II. Vererbung und Entwicklung. 1899. — Bd. III. Stoff- und Kraftwechsel. 1904.

mit vorwiegend aus Kohlehydraten bestehender Nahrung ist als erwiesen anzunehmen, daß durch Zucker Fettansatz bewirkt werden kann.[1]) Dieser Nachweis läßt sich auf zwei Arten erbringen, einmal durch die Bestimmung der gebildeten Fettmenge bei bestimmtem Fett-, Eiweiß- und Kohlehydratgehalt der Nahrung und zweitens durch Bestimmung der täglich ausgeschiedenen Kohlensäuremengen. Der erstere Versuch ist meist in folgender Weise durchgeführt worden. Man läßt zwei möglichst gleich schwere Tiere desselben Wurfes längere Zeit hungern. Sodann wird das eine Versuchstier getötet und sein Eiweiß- und Fettgehalt ermittelt. Das andere Tier, von dem man annimmt, daß es die genannten Stoffe ungefähr in denselben Mengenverhältnissen enthält, wird nun einige Zeit mit einer bestimmten Nahrung gefüttert, deren Gehalt an Eiweiß-, Fett- und Kohlehydraten bekannt ist. Der nicht resorbierte Anteil dieser Stoffe läßt sich durch Analyse des Kotes bestimmen. Nach einigen Tagen wird nun das Versuchstier, das an Körpergewicht zugenommen hat, getötet und der Fett- und Eiweißgehalt seines Körpers bestimmt. Es ließ sich auf diese Weise berechnen, daß ein ganz bedeutender Teil der verabreichten Stärke — bis zu 85% — in Fett sich umgewandelt haben mußte. Auf die gefundenen Zahlenwerte darf kein allzugroßes Gewicht gelegt werden, denn die Annahme, daß das Hungertier und das Kontrolltier bei Beginn des Fütterungsversuches wirklich denselben Gehalt an Eiweiß und Fett besessen haben, ist wenig gestützt. Ausschlaggebend ist, daß die gefundenen Differenzen zwischen dem Hungertier und den mit Kohlehydraten gemästeten Tieren so beträchtliche sind, und daß in mehreren Versuchen dasselbe Resultat erhalten wurde.

N. Tscherwinsky[2]) erhielt z. B. folgende Zahlenwerte:

	Eiweiß	Fett
Das 4 Monate mit Gerste gefütterte Tier enthielt .	2·52 *kg*	9·25 *kg*
Das Kontrolltier	0·96 „	0·69 „
Somit hatte das erstere Tier angesetzt	1·56 *kg*	8·56 *kg*
In der Nahrung waren ihm zugeführt worden . . .	7·49 „	0·66 „
Differenz . .	— 5·93 *kg*	+ 7·90 *kg*

[1]) Vgl. u. a. *B. Schulze:* Über Fettbildung im Tierkörper. Landwirtsch. Jahrbücher. **1.** 57. 1882. — *F. Soxhlet:* Versuche über Fettbildung im Tierkörper. Zeitschr. des landwirtsch. Vereines in Bayern. Augustheft 1881. — *St. Chaniewski:* Über Fettbildung aus Kohlehydraten im Tierorganismus. Zeitschr. f. Biologie. **20.** 179. 1884. — *H. Weiske* und *E. Wild:* Untersuchungen über Fettbildung im Tierkörper. Ebenda. **10.** 1. 1874. — *I. Munk:* Die Fettbildung aus Kohlehydraten beim Hunde. Archiv f. pathol. Anat. **101.** 91. 1886. — *E. Meissl* und *F. Strohmer:* Über die Bildung von Fett aus Kohlehydraten im Tierkörper. Sitzungsberichte d. kais. Akad. d. Wissensch. **88.** III. Juliheft 1883 und Monatshefte f. Chemie. **4.** 801. 1883. — *E. Meissl, F. Strohmer* und *N. v. Lorenz:* Untersuchungen über den Stoffwechsel des Schweines. Zeitschr. f. Biol. **22.** 63. 1886. — *C. Voit:* Über die Fettbildung im Tierkörper. Sitzungsberichte d. Münchener Akad. S. 288. 1885. — *M. Rubner:* Über die Fettbildung aus Kohlehydraten im Körper des Fleischfressers. Zeitschr. f. Biol. **22.** 272. 1886.

[2]) *N. Tscherwinsky:* Landwirtsch. Versuchsstationen. **29.** 317. 1883.

Das verwendete Versuchstier, ein junges Schwein, hatte somit 7·9 *kg* Fett angesetzt, die nicht aus dem Nahrungsfett stammen konnten, und für die das Eiweiß der Nahrung gar nicht in Betracht kommt. Somit sind Kohlehydrate in Fett übergeführt worden.

Man kann, wie gesagt, auch den Gaswechsel eines mit kohlehydratreicher Nahrung gefütterten Tieres verfolgen. Kennt man den Gehalt des möglichst fettarmen und kohlehydratreichen Futters an Kohlenstoff, Eiweiß und Kohlehydraten, so kann man einmal durch die Bestimmung des Stickstoffs des Harnes den im Körper zurückgebliebenen Anteil an Eiweiß ermitteln und aus der ausgeatmeten Kohlensäure plus dem mit dem Harnstoff den Körper verlassenden Kohlenstoff den im Körper zurückbleibenden berechnen. Man fand auf diese Weise für den retinierten Kohlenstoff derart hohe Zahlen, daß nur die Annahme übrig bleibt, daß aus den zugeführten Kohlehydraten Fett sich gebildet hat.

Die Fettbildung aus Zucker hat a priori. viel für sich. Der tierische Organismus hat in seinen Geweben nur für eine bestimmte Menge von Kohlehydraten Raum. Die Glykogenmenge, die in der Leber, den Muskeln und den übrigen Organen abgelagert werden kann, ist eine beschränkte. Der tierische Organismus kommt nun sehr oft in den Fall, größere Mengen von Kohlehydraten, als er momentan als solche verwerten kann, aufzustappeln. Hier kommen nun die ausgedehnten Depots für Fett zu Hilfe. Hier können große Mengen von Kohlehydraten in Form von Fett untergebracht und bis zum Moment ihres Gebrauchs aufbewahrt werden. Gänzlich unbekannt ist, an welcher Stelle des tierischen Organismus, in welchem Organ diese Umwandlung stattfindet. Es ist möglich, daß die Leber diesen komplizierten Prozeß durchführt. Vorläufig fehlen jedoch noch alle Anhaltspunkte für eine genauere Lokalisation der Fettbildung aus Kohlehydraten.

Wird somit der tierischen Zelle ganz allgemein die Fähigkeit zuerkannt, daß sie Kohlehydrate in Fett umwandeln kann, so ist der umgekehrte Prozeß ein vielumstrittenes Problem. Wir sind nun gewohnt, die größte Zahl der chemischen Reaktionen als reversibel zu betrachten. Wir wissen auch, daß die tierischen Zellen direkt oder indirekt ganz eigenartige Prozesse vermitteln können. Sie bauen auf und reißen nieder, um wieder aufzubauen und schließlich durch totale Zerstörung die Spannkräfte der Nahrungsstoffe auszunützen. Wir haben im Darmkanal die Vertreter aller drei Klassen von Nahrungsstoffen zerfallen sehen und haben ihren Aufbau zu komplizierteren Komplexen verfolgt. Die Leberzellen bauen aus Traubenzucker ihr Glykogen auf und lassen aus diesem wieder je nach Bedarf Glukose hervorgehen. Eine andere Frage ist die, ob der tierische Organismus unter normalen Umständen in die Lage kommt, seinen Bedarf an Kohlehydraten aus Fett zu decken. Dies dürfte im allgemeinen kaum der Fall sein, denn a priori ist, wie wir später noch eingehender auseinandersetzen werden, kein Grund vorhanden, weshalb das Fett zuerst in Kohlehydrate übergehen soll, damit der Organismus für bestimmte Zwecke seine Spannkräfte ausnützen kann. Eine Möglichkeit ist allerdings nicht von der Hand

zu weisen. Es ist denkbar, daß jede Körperzelle für bestimmte Funktionen nur bestimmte Verbindungen gebrauchen kann. So könnte man sich vorstellen, daß die Muskelzelle nur mit Kohlehydraten arbeitet. Zu solchen Annahmen veranlassen die Beobachtungen über die auslesende Wirkung der Fermente. Wir wissen, daß diese in vielen Fällen nicht einmal imstande sind, ganz nahe verwandte Stoffe anzugreifen. Jedes Ferment ist auf ganz bestimmte Verbindungen abgestimmt. So ließe sich wohl verstehen, daß die Muskelzelle, die offenbar in erster Linie auf Kohlehydrate eingerichtet ist, nur die in dieser Form ihr dargebotenen Spannkräfte ausnützt. Andrerseits ist wieder zu bedenken, daß ja Spaltung und Verbrennung der einzelnen Nahrungsstoffe nicht die Ursache der freiwerdenden Kräfte sind, sondern nur als auslösendes Moment, als Anstoß wirken. Die eigentliche Ursache sind die chemischen Spannkräfte der Nahrungsstoffe — in letzter Linie Sonnenenergie, umgesetztes Sonnenlicht! A priori ist nicht einzusehen, weshalb nicht die bei der Verbrennung der Fette frei werdenden Spannkräfte von der Muskelzelle ebensogut verwendet werden können als die aus den Kohlehydraten hervorgehenden. Falls die Muskelzelle die Fähigkeit hat, Fett zu verbrennen, so wird sie kaum das Fett zuerst auf komplizierten Wegen in Zucker überführen, um diesem dann die Spannkräfte zu entnehmen.

Würde Fett zuerst in Zucker umgewandelt, ehe es zur Leistung von Arbeit herangezogen werden könnte, so müßte nach *N. Zuntz* eine bestimmte Arbeitsleistung bei reiner Fettnahrung etwa 30% Energie mehr erfordern als bei Zufuhr von Kohlehydraten. Dies ist nun in der Tat nicht der Fall.[1])

Bis vor kurzem erschien ein Eintreten auf derartige Erörterungen kaum nötig. Die allgemeine Vorstellung war die, daß die verschiedenen Nahrungstoffe im Organismus, in den Geweben und in letzter Linie in den Zellen unter der Einwirkung von Sauerstoff verbrennen. Es käme somit nur darauf an, daß einesteils der betreffende Nahrungsstoff und andernteils der Sauerstoff in einer Form vorhanden sind, in der sie aufeinander einwirken können. Das ganze Problem gestaltet sich durch diese Vorstellung sehr einfach. Mehr und mehr drängt sich jedoch die Überzeugung auf, daß die Verhältnisse doch komplizierter sind. Die Zelle selbst nimmt an der Verbrennung des Nahrungsmaterials viel aktiveren Anteil, als man sich wohl vorstellt. Sie bereitet die Nahrungsstoffe zur Spaltung und Verbrennung vor. Die Tatsache, daß unsere Nahrungsstoffe durch den Sauerstoff der Luft nicht angegriffen werden, hat zur Annahme geführt, daß zunächst im Organismus auf irgend eine Weise eine Aktivierung des Sauerstoffs erfolgt, und daß dann dieser aktivierte Sauerstoff die Verbrennung vollzieht. Diesem Problem,

[1]) *H. N. Heinemann:* Experimentelle Untersuchung am Menschen über den Einfluß der Muskelarbeit auf den Stoffverbrauch und die Bedeutung der einzelnen Nährstoffe als Quelle der Muskelarbeit. *Pflügers* Archiv. **83**. 44. 1901. — *Johannes Frentzel* und *Felix Reach:* Untersuchungen zur Frage nach der Quelle der Muskelkraft. Ebenda. **83**. 477. 1901.

der Aktivierung des Sauerstoffs, ist das Hauptinteresse entgegengebracht worden, während das Verhalten der Nahrungsstoffe selbst bei den Oxydationsvorgängen ganz unberücksichtigt gelassen wurde. Nun ist erst neuerdings, wie wir gesehen haben, gezeigt worden, daß der Zuckerkranke ein, soweit die ausgeführten Versuche lehren, ganz normales Oxydationsvermögen besitzt. Er verbrennt einzig und allein den Traubenzucker mehr oder weniger unvollständig. Sobald jedoch geringe Eingriffe am Glukosemolekül vorgenommen werden, sobald es „gelockert" wird, kann auch der Zuckerkranke die vollständige Verbrennung vollziehen und offenbar die Spannkräfte ausnützen.[1]) Wir müssen daran denken, daß der Oxydation durch den Sauerstoff, der durch das Blut den Geweben zugeführt wird, durch die Funktion der Zellen — entweder direkt oder indirekt durch Fermente — eine Veränderung des Nährmaterials vorhergeht. Es wird der Oxydation erst erschlossen. In welcher Weise diese Prozesse verlaufen, wissen wir vorläufig noch nicht. Wir können uns jedoch vorstellen, daß der Sauerstoff zunächst in das „gelockerte" Molekül sich einlagert, und es dann zum Verfall bringt. Wir wissen durch die Untersuchungen von *C. Harries*[2]), daß z. B. durch die Einwirkung von Ozon Kautschuk in eine sauerstoffreiche Verbindung, ein sog. Ozonid, übergeführt wird, die als ein Superoxyd des Lävulinaldehydes

$$\begin{array}{l} O : C(CH_3) . CH_2 . CH_2 . CH : O \\ \vdots \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad \vdots \\ O =\!=\!=\!=\!=\!=\!=\!=\!=\!=\!=\!=\!=\!= O \end{array}$$

aufzufassen ist. Sie zerfällt bei längerem Kochen mit Wasser in Lävulinaldehyd bzw. Lävulinsäure und Wasserstoffsuperoxyd. Es ist klar, daß im tierischen Organismus kaum eine so energische Einwirkung des Sauerstoffs auf die unveränderten Nahrungsstoffe erfolgt, dagegen ist es möglich, daß die Zelle vorbereitend sie angreifbarer macht. Eine derartige Vorstellung verhilft der Funktion der Zelle mehr zu ihrem Rechte. Sie verbrennt die Stoffe, die sie braucht, nach ihrem Bedarf, folglich muß sie auch einen direkten Einfluß auf diese Prozesse haben. Sauerstoff ist unter normalen Verhältnissen stets vorhanden. Entweder vermittelt die Zelle, d. h. ihr Protoplasma die Aktivierung des Sauerstoffs, oder aber sie greift von sich aus zunächst die einzelnen Nahrungsstoffe je nach Bedarf an und überliefert sie dann dem Sauerstoff zur Oxydation. Jedenfalls sind die direkt beobachteten Spaltungen, z. B. der Kohlehydrate, direkt auf die Zelltätigkeit zurückzuführen. Auf beide Weisen, durch Aktivierung des Sauerstoffs und durch die Vorbereitung der Nahrungsstoffe zur Verbrennung, kann die Zelle ihren Bedarf an Spannkräften genau regeln.

Wir sind absichtlich an dieser Stelle auf diese Verhältnisse etwas eingehender eingegangen, um zu zeigen, daß die Verbrennung der Nahrungsstoffe in den einzelnen Geweben kein so einfacher Prozeß zu sein braucht

---

[1]) Vgl. Vorlesung V, S. 101.

[2]) *C. Harries:* Über den Abbau des Parakautschuks vermittelst Ozon. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **37**. 2708. 1904 und Zur Kenntnis der Kautschukarten: Über Abbau und Konstitution des Parakautschuks. Ebenda. **38**. 1195. 1905.

und kann, wie man sich gewöhnlich vorstellt. Es ist aus diesen Gründen vorläufig ganz unmöglich, zu entscheiden, ob normalerweise im tierischen Organismus Fett in Kohlehydrate übergeht. Sehr wahrscheinlich ist eine solche Umwandlung nicht. Es ist näherliegend, an eine direkte Benützung der Spannkräfte der Fettstoffe durch die tierische Zelle und speziell durch die Muskelzelle zu denken.

Es ist durch Tierexperimente versucht worden, die Frage nach der Umwandlung von Fett in Zucker zu entscheiden. Bevor wir auf diese eintreten, müssen wir einige allgemeine Bemerkungen über die Schlußfolgerungen, die man aus derartigen Versuchen ziehen kann, vorausschicken.

Die Versuche über die Zuckerbildung aus anderen Verbindungen als aus Kohlehydraten und speziell aus Glukose sind im allgemeinen nach zwei Richtungen ausgeführt worden. Man kann einmal ein Versuchstier glykogenfrei machen — sei es durch Hunger, sei es durch angestrengte Arbeit, sei es durch Strychninkrämpfe — und ihm dann die Verbindung, die man als Glykogenbildner prüfen will, verfüttern. Durch Bestimmung des Glykogengehaltes des gesamten Tieres läßt sich entscheiden, ob tatsächlich Glykogen entstanden ist. In den wenigsten Fällen sind die angegebenen Versuchsbedingungen erfüllt worden. Nur ganz selten war erwiesen, daß die Tiere beim Beginne des Versuches glykogenfrei waren, eine Fehlerquelle, die dann besonders schwerwiegend wird, wenn man die nach der Fütterung des betreffenden Stoffes oft gefundenen kleinen Glykogenwerte in Betracht zieht. Ferner sind die Glykogenbestimmungen an sich in vielen Fällen unzuverlässig. Schließlich hat man sich fast stets begnügt, den Glykogengehalt der Leber zu bestimmen, während der Gehalt an Glykogen der übrigen Organe ganz vernachlässigt wurde. Man ging dabei von der Ansicht aus, daß die Leber in erster Linie Glykogen bildet. Wir wissen jedoch nicht, wie das an Kohlehydraten verarmte Tier sich verhält. Es ist wohl möglich, daß der gebildete Zucker den Organen in erster Linie zufließt, die ihn brauchen. Der wesentlichste Einwand bei allen diesen Versuchen ist stets der, daß die eingeführte Verbindung indirekt gewirkt haben kann, d. h. wenn wir Fett zuführen, um festzustellen, ob Fett Glykogen bildet, und wir nun tatsächlich Glykogenansatz finden, so kann der Einwand erhoben werden, daß das Fett z. B. Eiweiß gespart hat, indem es selbst verbrannt worden ist, und daß das gefundene Glykogen auf Eiweiß zurückzuführen ist. In allen Fällen ist die Beweisführung eine indirekte, und dies erschwert die Beurteilung der ganzen Frage im höchsten Grade. Aus einem und demselben Versuche läßt sich die Zuckerbildung je nach der Auslegung auf Fett oder auf Eiweiß zurückführen. Ganz ebenso verhält es sich mit der zweiten Versuchsanordnung. Bei dieser wird zunächst Glukosurie erzeugt, und nun der Einfluß verschiedener Stoffe auf die Zuckerausscheidung verfolgt. Es ist das große Verdienst von *E. Pflüger*[1]), alle vorhandenen Versuche, die diese

[1]) *E. F. W. Pflüger:* Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit. 2. Aufl. Bonn. Martin Hager. 1905. — Vgl. auch *Eduard Pflüger:* Über die im tieri-

Fragen berühren, kritisch gesichtet und mit voller Klarheit bewiesen zu haben, daß das ganze Problem bis jetzt in eindeutiger Weise nicht gelöst ist.

Zunächst ist versucht worden, das Glyzerin auf seine Fähigkeit, Zucker zu bilden, zu prüfen, d. h. mit anderen Worten, die Frage zu entscheiden, ob die tierische Zelle imstande ist, aus Glyzerin Zucker synthetisch zu bereiten. Das Glyzerin steht, wie wir wiederholt erörtert haben, dem Zucker sehr nahe. Wir haben die Vermutung ausgesprochen, daß die Glyzerose in der Pflanzenzelle das Ausgangsmaterial zur Glyzerinbildung bildet, und ebenso kann man sich aus Glyzerin die Glyzerose entstanden denken, wenn die Pflanze Fett in Zucker verwandelt. Nun ist ja die alte Meinung, daß nur die Pflanzenzelle Synthesen ausführt, längst besiegt. Wir wissen, daß auch der tierische Organismus aufbaut. A priori spricht somit nichts gegen eine Zuckerbildung aus Glyzerin. Von den Versuchen, die nach dieser Richtung ausgeführt worden sind, seien diejenigen von *Cremer*[1]) und *Lüthje*[2]) erwähnt. Sie fütterten pankreaslose Hunde mit Glyzerin und bestimmten die Zuckervermehrung im Harn. *Lüthje* verabreichte bis 360 *g* Glyzerin pro die! Das Versuchstier, ein Hund, wog 15 *kg*. Nimmt man nach der allgemeinen Erfahrung an, daß dieses Tier pro Kilogramm Körpergewicht 11 *g* Glykogen bei Beginn des Versuches besessen hat, so berechnet sich der gesamte Glykogenvorrat auf 165 *g* = 183 *g* Zucker. Legt man der Berechnung den maximalsten Glykogengehalt — 40 *g* pro Kilogramm Körpergewicht — zugrunde, so kommt man auf 600 *g* Glykogen = 664 *g* Zucker.[3]) Das Versuchstier hatte nun 1408·4 *g* Zucker ausgeschieden. Bei ersterer Annahme bleiben 1225 *g* Zucker, im zweiten Fall 744 *g* Zucker ungedeckt. Als Zuckerbildner kommen das verfütterte Eiweiß und das Glyzerin in Betracht. Während der ganzen Versuchszeit hatte der Hund 209·8 *g* Stickstoff ausgeschieden. *Lüthje* berechnet, daß aus diesem Eiweißumsatz höchstens 630 *g* Zucker entstanden sein könnten. Somit bleibt auf alle Fälle ein Teil des ausgeschiedenen Zuckers ungedeckt und muß somit aus dem zugeführten Glyzerin stammen. *Lüthjes* Versuch ist der einzige, der den Übergang von Glyzerin in Zucker beweist. Alle anderen Untersuchungen, namentlich die, welche eine Glykogenvermehrung in der Leber beweisen sollten, sind nicht einwandfrei. Mit dem Nachweis, daß die tierische Zelle Glyzerin in Glukose überführen kann, ist ein neues Band zwischen Tier- und Pflanzenzelle geknüpft. Wir dürfen uns allerdings nicht verhehlen, daß die Umwandlung von Glyzerin in Zucker im normalen Stoffwechsel wohl keine große Rolle spielen dürfte. Wir wissen zwar, daß die Fette vor ihrer Resorption in mehr oder weniger großem Umfange in ihre Komponenten Glyzerin und Fettsäuren gespalten werden. Wir wissen ferner,

---

schen Körper sich vollziehende Bildung von Zucker aus Eiweiß und Fett. *Pflügers* Archiv. **103**. 1. 1904.

[1]) *Max Cremer:* Entsteht aus Glyzerin und Fett im Körper höherer Tiere Traubenzucker? Sitzungsberichte der Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. in München. 27. Mai 1902.

[2]) *H. Lüthje:* Zuckerbildung aus Eiweiß. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **79**. 498. 1904 und **80**. 101. 1905.

[3]) *E. Pflüger* berechnet in maximo 615 *g* Zucker (Glykogen, l. c. 537).

daß im Darme wieder Neutralfette entstehen. Hierbei bleibt ein kleiner Teil von freien Fettsäuren übrig und mithin auch Glyzerin. Diese Menge ist jedoch sicher sehr gering. Es könnte ferner der Verbrennung von Fett eine Spaltung vorausgehen und das frei werdende Glyzerin nicht direkt verbrannt, sondern in Glukose übergeführt werden. Auch die so entstehende Glyzerinmenge, sie macht 11% des Neutralfettes aus, ist unbeträchtlich.

Es fragt sich nun, ob das Fett als solches, d. h. auch die Fettsäurekomponenten in Zucker übergehen. Der direkte Versuch spricht dagegen. Fett erzeugt selbst beim schwersten Diabetes keine Vermehrung der Glukosurie. *E. Pflüger,* welcher neuerdings die Notwendigkeit der Annahme einer anderen Quelle für den bei schweren Glukosurien und beim Diabetes ausgeschiedenen Zucker als die Kohlehydrate selbst anerkannt hat, hält trotz der genannten Beobachtungen daran fest, daß das Fett Zuckerbildner ist. Er erklärt sich die Tatsache, daß Fett die Zuckerausfuhr beim Diabetes nicht steigert, aus dem Verhalten der Fettstoffe im allgemeinen Stoffwechsel. In erster Linie ist hervorzuheben, daß der tierische Organismus seinen Verbrauch an Spannkräften nicht nach der Größe der Nahrungszufuhr richtet, d. h. es kann die Verbrennung im Organismus innerhalb bestimmter Grenzen nicht durch reichliche Zufuhr von Nahrungsstoffen gesteigert werden. Der Verbrauch an Spannkräften richtet sich nach der Größe der Arbeit unserer Organe. Sie reguliert den Stoffverbrauch. Wird mehr Nahrungsstoff zugeführt, als verwendet werden kann, so wird der Überschuß abgelagert. Wenn einem Tier alle Nahrung entzogen wird, so lebt es fast ausschließlich auf Kosten seines Fettes. Es tritt eine erhebliche Herabsetzung des Stoffwechsels ein, die durch Fettzufuhr allein nicht behoben werden kann, wohl aber, wenn Eiweiß verabreicht wird. *Voit* hat ferner nachgewiesen, daß der Fettstoffwechsel zur Ruhe kommt, wenn eine genügende Menge Eiweiß verfüttert wird. Das Tier lebt dann nur auf Kosten von Eiweiß. Diese Beobachtung gilt genau genommen nur für die Fleischfresser. Die Omnivoren und Herbivoren können nicht soviel Eiweiß bewältigen, als ihr Stoffwechsel verlangt. Sie verbrauchen in dem Maße Kohlehydrate und Fett, als das Eiweiß zur Befriedigung aller Bedürfnisse nicht ausreicht. Die Menge der umgesetzten Kohlehydrate und Fette richtet sich nach der Menge des zugeführten Eiweiß. „Die Größe des Eiweißstoffwechsels wird durch die Größe der Eiweißzufuhr bestimmt; diejenige des Fettstoffwechsels ist von der Größe der Fettzufuhr ganz unabhängig.“[1]) Der Umsatz des Fettes richtet sich in erster Linie nach der Eiweiß- und in zweiter Linie nach der Kohlehydratzufuhr. Jeder Überschuß an Fett wird deponiert. Der Grund, weshalb somit Fettzufuhr beim Diabetiker keine Steigerung der Zuckerausscheidung bewirken kann, liegt nach dem Mitgeteilten darin, daß der Fettverbrauch eine bestimmte Größe nicht überschreiten kann. Mit Fettzufuhr bewirkt man nur einen Fettansatz. Die Zuckerbildung aus Fett richtet sich ausschließlich nach der Größe der Arbeit der das Fett zu Zucker oxydierenden Zellen. Um den Einfluß des Fettes auf die Zuckerausscheidung

[1]) *E. Pflüger:* Glykogen, l. c. S. 329.

verfolgen zu können, bleibt nur der folgende, von *E. Pflüger*[1]) eingeschlagene Weg übrig. Es wird ein Hund ohne Pankreas ausschließlich mit Eiweiß gefüttert. Stammt der ausgeschiedene Zucker aus Körperfett, so ist zu erwarten, daß ein fettfreies Tier entsteht, und daß in dem Momente die Zuckerausscheidung aufhört. *Pflügers* in dieser Richtung unternommene Versuche führten zu keiner Entscheidung, denn seine Versuchstiere starben, sobald der Fettvorrat des Körpers fast aufgebraucht war.

Es fragt sich nun, woher der Zucker stammt, welchen die Versuchstiere von *E. Pflüger* und vieler anderer Autoren ausschieden, wenn ihnen jede Kohlehydratzufuhr unterbunden war. *Lüthje*, der sich durch seine eingehenden Studien über die Zuckerbildung beim Diabetes große Verdienste erworben hat, neigt zu der Ansicht, daß die Quelle des Zuckers bei den genannten Versuchen das verabreichte Eiweiß ist. Wir kommen mithin zur Diskussion der Frage nach den Beziehungen des Eiweiß zu den Kohlehydraten. Die klinische Erfahrung hat schon längst entschieden, daß Eiweiß beim Diabetes Zucker liefert. In keinem Falle ist jedoch der Beweis klar und einwandfrei erbracht, daß dem so ist. Es muß hervorgehoben werden, daß wir vorläufig über den Modus der Zuckerbildung aus Eiweiß nichts wissen. Es ist versucht worden, die ganze Fragestellung in der Art zu verschieben, daß das Hauptgewicht auf die Kohlehydratgruppe der Eiweißkörper gelegt wurde. Wir haben bereits bei der Besprechung der Proteïne hervorgehoben, daß diese Kohlehydratgruppe in quantitativer Beziehung kaum in Betracht kommt. Praktisch wird ja allerdings der Kohlehydratgehalt der einzelnen Eiweißkörper ein recht verschieden großer sein. Wir verabreichen ja nicht „reine" Eiweißkörper, sondern Eiweiß in Form von Fleisch etc. Aber auch dann, wenn wir annehmen, daß diesen Eiweißkörpern bis 10% Kohlehydrate beigemengt sind, werden die großen Mengen von Zucker, die von Diabetikern ausgeschieden werden, nicht erklärt. Den schärfsten Beweis in dieser Richtung hat *E. Pflüger*[2]) selbst erbracht, indem er Hunde mit Kabliaufleisch fütterte, das praktisch glykogen- und zuckerfrei ist. Dieses Fleisch enthält 0·55% Fett. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über einen solchen Versuch.

Zeitraum 1905	Zahl der Tage der Periode	Mittleres Gewicht des Hundes in Gramm	Tägliche Stickstoffeinnahme in Gramm	Tägliche Stickstoffausgabe in Gramm		Tägliche mittlere Zuckermenge in Gramm	Stickstoffbilanz	$\frac{D}{N}$
				im Harn	im Kot			
14.—17. Januar . . .	4	8580	15·2	13·2	4·2	27·8	— 2·2	2·10
18.—30. Januar . . .	13	8350	27·9	24·6	2·5	55·9	+ 0·8	2·27
31. Januar b. 15. Febr.	16	8300	36·1	30·8	4·1	69·8	+ 1·2	2·26
16. Januar b. 20. Febr.	5	8200	36·8	31·1	6·3	71·2	— 0·6	2·29
21. Febr. bis 26. Febr.	6	8150	39·1	31·0	6·3	47·3	+ 1·8	1·52
27. Febr. bis 4. März .	6	7070	8·8	16·2	4·5	35·5	—11·9	2·20

[1]) *Eduard Pflüger:* Ein Beitrag zur Frage nach dem Ursprung des im Pankreasdiabetes ausgeschiedenen Zuckers. *Pflügers* Archiv. **108**. 115. 1905.

[2]) *Eduard Pflüger:* l. c. *Pflügers* Archiv. **108**. S. 136. 1905.

mit vorwiegend aus Kohlehydraten bestehender Nahrung ist als erwiesen anzunehmen, daß durch Zucker Fettansatz bewirkt werden kann.[1]) Dieser Nachweis läßt sich auf zwei Arten erbringen, einmal durch die Bestimmung der gebildeten Fettmenge bei bestimmtem Fett-, Eiweiß- und Kohlehydratgehalt der Nahrung und zweitens durch Bestimmung der täglich ausgeschiedenen Kohlensäuremengen. Der erstere Versuch ist meist in folgender Weise durchgeführt worden. Man läßt zwei möglichst gleich schwere Tiere desselben Wurfes längere Zeit hungern. Sodann wird das eine Versuchstier getötet und sein Eiweiß- und Fettgehalt ermittelt. Das andere Tier, von dem man annimmt, daß es die genannten Stoffe ungefähr in denselben Mengenverhältnissen enthält, wird nun einige Zeit mit einer bestimmten Nahrung gefüttert, deren Gehalt an Eiweiß-, Fett- und Kohlehydraten bekannt ist. Der nicht resorbierte Anteil dieser Stoffe läßt sich durch Analyse des Kotes bestimmen. Nach einigen Tagen wird nun das Versuchstier, das an Körpergewicht zugenommen hat, getötet und der Fett- und Eiweißgehalt seines Körpers bestimmt. Es ließ sich auf diese Weise berechnen, daß ein ganz bedeutender Teil der verabreichten Stärke — bis zu 85% — in Fett sich umgewandelt haben mußte. Auf die gefundenen Zahlenwerte darf kein allzugroßes Gewicht gelegt werden, denn die Annahme, daß das Hungertier und das Kontrolltier bei Beginn des Fütterungsversuches wirklich denselben Gehalt an Eiweiß und Fett besessen haben, ist wenig gestützt. Ausschlaggebend ist, daß die gefundenen Differenzen zwischen dem Hungertier und den mit Kohlehydraten gemästeten Tieren so beträchtliche sind, und daß in mehreren Versuchen dasselbe Resultat erhalten wurde.

N. Tscherwinsky[2]) erhielt z. B. folgende Zahlenwerte:

	Eiweiß	Fett
Das 4 Monate mit Gerste gefütterte Tier enthielt .	2·52 *kg*	9·25 *kg*
Das Kontrolltier	0·96 „	0·69 „
Somit hatte das erstere Tier angesetzt	1·56 *kg*	8·56 *kg*
In der Nahrung waren ihm zugeführt worden . . .	7·49 „	0·66 „
Differenz . .	— 5·93 *kg*	+ 7·90 *kg*

[1]) Vgl. u. a. *B. Schulze:* Über Fettbildung im Tierkörper. Landwirtsch. Jahrbücher. **1.** 57. 1882. — *F. Soxhlet:* Versuche über Fettbildung im Tierkörper. Zeitschr. des landwirtsch. Vereines in Bayern. Augustheft 1881. — *St. Chaniewski:* Über Fettbildung aus Kohlehydraten im Tierorganismus. Zeitschr. f. Biologie. **20.** 179. 1884. — *H. Weiske* und *E. Wild:* Untersuchungen über Fettbildung im Tierkörper. Ebenda. **10.** 1. 1874. — *I. Munk:* Die Fettbildung aus Kohlehydraten beim Hunde. Archiv f. pathol. Anat. **101.** 91. 1886. — *E. Meissl* und *F. Strohmer:* Über die Bildung von Fett aus Kohlehydraten im Tierkörper. Sitzungsberichte d. kais. Akad. d. Wissensch. **88.** III. Juliheft 1883 und Monatshefte f. Chemie. **4.** 801. 1883. — *E. Meissl, F. Strohmer* und *N. v. Lorenz:* Untersuchungen über den Stoffwechsel des Schweines. Zeitschr. f. Biol. **22.** 63. 1886. — *C. Voit:* Über die Fettbildung im Tierkörper. Sitzungsberichte d. Münchener Akad. S. 288. 1885. — *M. Rubner:* Über die Fettbildung aus Kohlehydraten im Körper des Fleischfressers. Zeitschr. f. Biol. **22.** 272. 1886.

[2]) *N. Tscherwinsky:* Landwirtsch. Versuchsstationen. **29.** 317. 1883.

Das verwendete Versuchstier, ein junges Schwein, hatte somit 7·9 *kg* Fett angesetzt, die nicht aus dem Nahrungsfett stammen konnten, und für die das Eiweiß der Nahrung gar nicht in Betracht kommt. Somit sind Kohlehydrate in Fett übergeführt worden.

Man kann, wie gesagt, auch den Gaswechsel eines mit kohlehydratreicher Nahrung gefütterten Tieres verfolgen. Kennt man den Gehalt des möglichst fettarmen und kohlehydratreichen Futters an Kohlenstoff, Eiweiß und Kohlehydraten, so kann man einmal durch die Bestimmung des Stickstoffs des Harnes den im Körper zurückgebliebenen Anteil an Eiweiß ermitteln und aus der ausgeatmeten Kohlensäure plus dem mit dem Harnstoff den Körper verlassenden Kohlenstoff den im Körper zurückbleibenden berechnen. Man fand auf diese Weise für den retinierten Kohlenstoff derart hohe Zahlen, daß nur die Annahme übrig bleibt, daß aus den zugeführten Kohlehydraten Fett sich gebildet hat.

Die Fettbildung aus Zucker hat a priori viel für sich. Der tierische Organismus hat in seinen Geweben nur für eine bestimmte Menge von Kohlehydraten Raum. Die Glykogenmenge, die in der Leber, den Muskeln und den übrigen Organen abgelagert werden kann, ist eine beschränkte. Der tierische Organismus kommt nun sehr oft in den Fall, größere Mengen von Kohlehydraten, als er momentan als solche verwerten kann, aufzustappeln. Hier kommen nun die ausgedehnten Depots für Fett zu Hilfe. Hier können große Mengen von Kohlehydraten in Form von Fett untergebracht und bis zum Moment ihres Gebrauchs aufbewahrt werden. Gänzlich unbekannt ist, an welcher Stelle des tierischen Organismus, in welchem Organ diese Umwandlung stattfindet. Es ist möglich, daß die Leber diesen komplizierten Prozeß durchführt. Vorläufig fehlen jedoch noch alle Anhaltspunkte für eine genauere Lokalisation der Fettbildung aus Kohlehydraten.

Wird somit der tierischen Zelle ganz allgemein die Fähigkeit zuerkannt, daß sie Kohlehydrate in Fett umwandeln kann, so ist der umgekehrte Prozeß ein vielumstrittenes Problem. Wir sind nun gewohnt, die größte Zahl der chemischen Reaktionen als reversibel zu betrachten. Wir wissen auch, daß die tierischen Zellen direkt oder indirekt ganz eigenartige Prozesse vermitteln können. Sie bauen auf und reißen nieder, um wieder aufzubauen und schließlich durch totale Zerstörung die Spannkräfte der Nahrungsstoffe auszunützen. Wir haben im Darmkanal die Vertreter aller drei Klassen von Nahrungsstoffen zerfallen sehen und haben ihren Aufbau zu komplizierteren Komplexen verfolgt. Die Leberzellen bauen aus Traubenzucker ihr Glykogen auf und lassen aus diesem wieder je nach Bedarf Glukose hervorgehen. Eine andere Frage ist die, ob der tierische Organismus unter normalen Umständen in die Lage kommt, seinen Bedarf an Kohlehydraten aus Fett zu decken. Dies dürfte im allgemeinen kaum der Fall sein, denn a priori ist, wie wir später noch eingehender auseinandersetzen werden, kein Grund vorhanden, weshalb das Fett zuerst in Kohlehydrate übergehen soll, damit der Organismus für bestimmte Zwecke seine Spannkräfte ausnützen kann. Eine Möglichkeit ist allerdings nicht von der Hand

zu einer eindeutigen Entscheidung zu führen. Wir kommen damit wieder zu der Fragestellung zurück: entsteht aus Eiweiß selbst Zucker? Bereits *Claude Bernard* hat Versuche über Glykogenbildung nach Eiweißfütterung ausgeführt. Er zeigte, daß ein Hund, welcher monatelang nur mit Fleisch ernährt worden war, in der Leber reichlich Glykogen besaß. Er[1]) züchtete auch Fliegenmaden auf gekochtem Eiweiß oder ausgewaschenem Fleisch und fand nach einiger Zeit große Mengen von Glykogen. *Eduard Külz*[2]) hat diesen letzteren Versuch wiederholt. Er teilte 72 frische Eier von Musca vomitoria in zwei Hälften. In der einen bestimmte er sofort den Glykogengehalt. Die übrigen Eier züchtete *Külz* auf Hühnereiweiß. Es gelang nicht, Glykogenbildung nachzuweisen, dagegen fiel der Versuch positiv aus, wenn die Maden auf Fleisch aufwuchsen. Einen strikten Beweis für die Zuckerbildung aus Eiweiß vermögen uns diese Versuche nicht zu geben. Wir wissen heute, daß weder das Hühnereiweiß, noch das Fleisch zuckerfrei waren. Es ist wohl möglich, daß das von den Fliegenmaden gebildete Glykogen auf den Zucker des Nährmaterials zurückzuführen ist. Zahlreiche Fütterungsversuche an ausschließlich mit Eiweiß in Form von Fleisch u. dgl. gefütterten Tieren haben fast ausnahmslos zu dem Schlusse führt, daß Glykogen aus Eiweiß entsteht.[3]) Es würde zu weit führen, auf alle diese Versuche einzutreten. Vielen derselben kann vorgeworfen werden, daß der Gehalt der Eiweißnahrung an Kohlehydraten allein schon genügt hat, um die gefundenen Glykogenmengen zu erklären. Andrerseits ist in vielen Fällen der Nachweis nicht erbracht, daß die Versuchstiere zur Zeit des Beginnes des Versuches glykogenfrei waren. Schließlich muß auch hervorgehoben werden, daß durch Verbesserung der Methoden der Glykogenbestimmung verschiedene, den einzelnen Berechnungen zugrunde gelegte Zahlenwerte als unrichtig erkannt worden sind. So wurden früher für 1 *kg* Hund 8·5 *g* Glykogen angenommen, 1903 von *E. Pflüger* bereits 11 *g* und jetzt 41 *g*.

Es genügt, wenn wir die beiden einwandfreien Versuchsreihen von *E. Pflüger* und *H. Lüthje*[4]) hervorheben. Wir haben *Pflügers* Resultate bereits angeführt und erwähnen noch, daß er aus einem seiner Versuche z. B. folgende Bilanz zieht:

Im ganzen Zucker gebildet	3097·1 *g*
Erklärbar aus Restglykogen	422·3 „
Es verbleiben somit als aus anderer Quelle stammend	2674·8 *g*

Dieses Resultat deckt sich mit denen *Lüthjes* und liefert den absolut klaren Beweis, daß Zucker aus einer anderen Quelle als aus Kohlehydraten entstanden sein muß. *Lüthje* fütterte ferner einen pankreaslosen Hund mit Kaseïn. Das

[1]) *Claude Bernard:* Leçons sur le Diabète. 464. 1877.

[2]) *Eduard Külz:* Über eine Versuchsform *Bernards*, welche die Entstehung des Glykogens aus Eiweiß beweisen soll. *Pflügers* Archiv. **24**. 71. 1881.

[3]) Es sei bezüglich der Literatur und der Kritik dieser Versuche auf *E. Pflüger:* Glykogen, l. c. S. 240 ff. verwiesen.

[4]) *H. Lüthje:* l. c. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **79**. 499. 1904 und *Pflügers* Archiv. **106**. 160. 1904.

Tier wog 5·8 *kg*. Es schied vom 24. Oktober bis zum 24. November 1176·7 *g* Zucker aus. Von dieser Zuckermenge zieht *E. Pflüger*[1]) als mit der Nahrung zugeführt und aus dem Glykogen des Körpers stammend 650·6 *g* ab. Es muß bemerkt werden, daß diese von *Pflüger* berechnete Zahl eher zu hoch als zu niedrig gegriffen ist.[2]) Somit bleiben mindestens 526 *g* Zucker durch Kohlehydrate ungedeckt. *Lüthje* nimmt an, daß der Beweis erbracht ist, daß Eiweiß Zucker bildet. Für die Annahme *Lüthjes* sprechend, galt bis jetzt ziemlich allgemein der Umstand, daß die Stickstoffausscheidung und diejenige des Zuckers bei Steigerung der Eiweißzufuhr gleichmäßig zunehmen. Man bezeichnet das Verhältnis von ausgeschiedener Zuckermenge und gleichzeitig erzeugtem Harnstickstoff allgemein mit $\frac{D}{N}$.

Dieser Quotient soll nun eine konstante Zahl, nämlich 2·8 sein.[3]) *E. Pflüger* weist darauf hin, daß er nicht so konstant ist, wie man gemeinhin annimmt, sondern daß er ganz erhebliche Abweichungen zeigen kann. So fiel bei *Pflügers* Versuchen der Quotient unter 1 und stieg in anderen Fällen bis 14·6. Weiterhin darf nicht vergessen werden, daß jede Steigerung der Eiweißzufuhr eine entsprechende Ersparnis an Fett und Kohlehydraten zur Folge hat. Jede Eiweißzufuhr bewirkt somit eine Herabsetzung der Oxydation der Kohlehydrate. Nun hat der Zuckerkranke resp. das mit Glukosurie behaftete Tier die Fähigkeit, Zucker zu verbrennen, nicht völlig eingebüßt. Einen Teil seiner Arbeit werden beide jedenfalls noch auf Kosten der Spannkräfte des vorhandenen Zuckers ausführen. Wird nun Eiweiß in reichlicher Menge geboten, so kann dieses an Stelle der bisher verbrannten Kohlehydrate treten. Die Folge hiervon würde sein, daß nun noch mehr Zucker unverbrannt im Blute zirkuliert und zur Ausscheidung gelangt. So würde sich ein Parallelgehen von Zucker- und Stickstoffausscheidung auch erklären.[4])

Überblicken wir alles, was wir zur Zeit über die Bildung von Zucker aus anderen Verbindungen als aus Kohlehydraten wissen, dann kommen wir zum Schluß, daß es zur Zeit ganz unmöglich ist, eine Entscheidung zu treffen, ob das Fett oder die Proteïne als weitere Quelle herangezogen werden müssen. Sicher festgestellt ist nur, daß Zucker aus einer dieser beiden Körperklassen entstehen kann. Vom chemischen Standpunkte aus

---

[1]) *Eduard Pflüger:* Die Bedeutung der neuesten Arbeiten über den Pankreasdiabetes. *Pflügers* Archiv. **106**. S. 168. 1904.

[2]) So berechnet z. B. *E. Pflüger* für 328 *g* zugeführtes Serumeiweiß 109 *g* Zucker. Er legt dabei den von *F. Müller* für Mucin erhaltenen Zuckergehalt zugrunde. Nun enthalten Serumalbumin und Serumglobulin zusammen im höchsten Falle 2⁰/₀ Zucker. Wenn wir somit die durch das Serumeiweiß zugeführte Zuckermenge auf 7 *g* veranschlagen, so geben wir ohne Zweifel den Zuckergehalt eher zu hoch als zu niedrig an. *Lüthje* verabreichte 4100 cm^3 Serum. Nun enthalten 1000 *g* Serum nicht mehr als 1·5 *g* Zucker in freier Form, also 4100 cm^3 Serum 6·15 *g* Zucker.

[3]) *O. Minkowski:* Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **31**. 85. (97.) 1892.

[4]) *E. Pflüger:* Glykogen, l. c. S. 325. Vgl. auch Vorlesung I, S. 6 u. 7.

ist der Übergang von Fettsäuren in Zucker ebenso kompliziert, wie der der Aminosäuren, ja, der Übergang von Oxyaminosäuren zu Kohlehydraten erscheint von diesem Gesichtspunkte aus sogar leichter verständlich und durch das Zwischenglied beider Gruppen, das Glukosamin, gewissermaßen vorgezeichnet. Andrerseits dürfen wir nicht vergessen, daß ein sehr großer Teil des Eiweißmoleküls aus einfachen Aminosäuren besteht.

Höchstwahrscheinlich ist die Fragestellung, ob Zucker aus Fett oder Eiweiß entsteht, eine verkehrte. Es ist nicht einzusehen, weshalb nicht je nach den Umständen beide zur Zuckerbildung herangezogen werden sollen. Eine solche Annahme würde sich aus den beobachteten Unregelmäßigkeiten erklären und uns verstehen lassen, warum bald der Quotient $\frac{D}{N} = 2{\cdot}8$ ist, bald weniger als 1, bald viel mehr als 2·8 beträgt. Es liegt nach unseren Kenntnissen kein Grund vor, dem Eiweiß oder dem Fett die Zuckerbildung abzusprechen, und wenn wir je nach dem Autor bald das Fett, bald das Eiweiß als ausschließlichen Zuckerbildner nennen hören, so beweist dies nur, daß vorläufig ein direkter Beweis für eine Zuckerbildung aus einem dieser Stoffe aussteht und der indirekte Beweis seinen Einfluß im ganzen Umfange geltend macht. Es bleibt der Auslegung der Versuche zu viel Spielraum. Ob nun auch normalerweise Zucker aus Eiweiß und aus Fett hervorgeht, ist durch all diese Versuche nicht bewiesen. Es ist wohl möglich, daß der Zuckerkranke und die an Glukosurie leidenden Tiere sich ganz anders verhalten.

Es muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die durch verschiedene Ursachen erzeugten Glukosurien sich verschieden verhalten. Wir wissen ja nicht, in welchen Organen die Umprägung von Eiweiß und Fett in Zucker sich vollzieht. Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese für beide Stoffe nicht an gleicher Stelle erfolgt, und daß bei einer bestimmten Glukosurie die Umwandlungsstätte des einen Stoffes mehr gestört ist als die des anderen. Vielleicht gibt in dieser Hinsicht eine Beobachtung von *G. Rosenfeld*[1]) einigen Aufschluß. Er ließ einen Hund von 3—5 *kg* Gewicht 5 Tage hungern, injizierte ihm dann am 6. und 7. Tag täglich 2—3 *g* Phloridzin. Das Tier erhielt gleichzeitig Kohlehydrate in der Nahrung. Am 8. Tage wurde der Hund getötet. Die Leber zeigte keine Fettinfiltration. Läßt man dagegen die Kohlehydrate aus der Nahrung weg und füttert Fett oder auch gar nichts, dann erhält man eine ausgesprochene Fettleber. Während der Fettgehalt der Leber eines hungernden Hundes auf die Trockensubstanz berechnet zirka 10% beträgt, enthielt die Leber der Tiere des letzteren Versuches 25—75% Fett. Das Glykogen war bis auf geringe Reste geschwunden. Nach dem Aussetzen der Phloridzineinspritzungen verschwand die Fettleber nach zirka 2 Tagen. Das Fett ist in diesen Fällen, wie die mikroskopische Untersuchung zeigt, nicht etwa im Bindegewebe eingelagert, sondern es findet sich direkt in den Leberzellen. Es handelt sich

[1]) *G. Rosenfeld:* Verhandl. d. Kongresses f. innere Medizin. 359. 1893.

um die Einwanderung von Fett aus anderen Organen des Körpers, wie *Rosenfeld* gezeigt hat, und nicht um eine Umwandlung von Glukose oder Eiweiß in Fett. Es ist wohl denkbar, daß diese Erscheinung mit der Umwandlung von Fett in Zucker zusammenhängt. Bei durch andere Ursachen erzeugten Glukosurien braucht dies nicht der Fall zu sein. Bei der nach Pankreasexstirpation auftretenden Glukosurie tritt z. B. keine Fettleber auf. Es erscheint a priori fehlerhaft, die durchaus nicht einheitlichen Glukosurien und Diabetesformen auf eine Basis zu stellen, und zwar einzig und allein deshalb, weil das vorherrschende Symptom, die Hyperglukämie und die dadurch bedingte Glukosurie, allen gemeinsam ist. Die Verschiedenheit der Ursachen der verschiedenartigen Hyperglukämien kann nicht genug betont werden. Es ist leicht möglich, daß die Betrachtung der einzelnen Fälle nach den verschiedensten Richtungen eher zu einer Aufklärung der jetzt im Mittelpunkt des Interesses stehenden Streitfragen führt, als die fast ausschließliche Verfolgung der Zuckerausscheidung.[1])

In diesem Zusammenhang muß noch die Frage erörtert werden, ob aus allen Kohlehydraten Glykogen sich bilden kann. Wir haben früher gesehen, daß Glukose und Lävulose Glykogenbildner sind. Ferner wissen wir, daß Milchzucker und Rohrzucker[2]) nach ihrer Einbringung in die Blutbahn unverändert durch den Harn ausgeschieden werden. Rohrzucker wird normalerweise im Darm gespalten. Die Verwendbarkeit des Milchzuckers hängt offenbar von dem Vorhandensein der Laktase ab, wie namentlich *E. Weinland*[3]) nachgewiesen hat. Die Pentosen[4]) vermögen offenbar nicht Glykogen zu bilden. Es herrscht auch bei diesen Untersuchungen zum Teil eine große Unsicherheit, die namentlich dadurch herbeigeführt wird, daß man stets einwenden kann, daß eine Verbindung, die Glykogenansatz erzeugt, nicht selbst an dessen Aufbau beteiligt zu sein braucht. Sie kann indirekt durch ihre Verbrennung z. B. Glukose vor der Oxydation schützen und so diese zum Ansatz bringen. So unbequem dieser Einwand auch ist, so besteht er doch vielfach zurecht. Vielleicht können wir nur diejenigen Zucker als Glykogenbildner ansehen, welche

[1]) Man könnte erwarten, daß sich die Frage nach der Quelle der Kohlehydrate auch durch Verfolgung des Gaswechsels feststellen ließe. Leider liegen keine beweisenden Versuche vor. Vgl. *Eduard Pflüger:* Das Fett wird als Quelle des Zuckers sichergestellt . . . *Pflügers* Archiv. **108**. 473. 1905 und *Magnus Levy:* Zeitschr. f. klin. Medizin. **56**. 83. 1905.

[2]) *Fritz Voit:* Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Zuckerarten im menschlichen Organismus nach subkutaner Injektion. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. 58. 523. 1897.

[3]) *E. Weinland:* Beiträge zur Frage nach dem Verhalten des Milchzuckers im Körper, besonders im Darm. Zeitschr. f. Biol. **38**. 16. 1899. — Über die Laktase des Pankreas. Ebenda. **38**. 607. 1899. — Über die Laktase des Pankreas. 2. Mitteilung. Zur Frage nach den Ursachen, welche die Bildung der Laktase hervorrufen. Ebenda. **40**. 386. 1900. — Vgl. auch *R. H. Aders Plimmer:* On the alleged adaption of the pancreas to lactose. Journal of Physiol. **34**. 93. 1906.

[4]) Vgl. *E. Salkowski:* Über das Verhalten der Pentosen im Tierkörper. Zeitschr. f. d. mediz. Wissensch. Nr. 11. 1893. — Über das Verhalten der Pentosen, insbesondere der l-Arabinose im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **32**. 393. 1901.

Hier ist die Fragestellung ganz klar. Sie lautet, stammen diese ausgeschiedenen Zuckermengen aus Fett oder aus Eiweiß, d. h. präziser ausgedrückt, aus den Aminosäuren des Eiweiß. Nur diese können in Betracht kommen und nicht die ihrer Menge nach unbedeutende Kohlehydratgruppe. Unzweifelhaft findet in der Pflanze der umgekehrte Prozeß, die Bildung von Aminosäuren aus Zucker, statt. Wir haben die nahen Beziehungen zwischen der Glyzerose, resp. dem Abkömmling der Kohlehydrate der Milchsäure, und dem Alanin, dem Serin und dem Cysteïn kennen gelernt und zugleich betont, daß die Beziehungen der übrigen bekannten Eiweißabbauprodukte zu den Kohlehydraten uns vorläufig verschlossen sind. Die Pflanzenzelle dürfte kaum in den Fall kommen, aus Eiweiß Kohlehydrate zu bilden. Die tierische Zelle bildet aus Kohlehydraten umgekehrt sicher kein Eiweiß. Damit ist nicht gesagt, daß nicht der umgekehrte Prozeß sich vollzieht. Wir dürfen auch nicht außer acht lassen, daß die Proteïne noch große Komplexe enthalten, über deren Natur wir vorläufig nichts aussagen können. Es ist wohl möglich, daß noch komplizierte Oxysäuren, wie z. B. die Diaminotrioxydodekansäure[1]) vorhanden sind, von denen aus eine Umwandlung in Kohlehydrate eine wohl zu verstehende ist. Jedenfalls, das müssen wir vorausschicken, ist die Umwandlung der Aminosäuren, in Zucker kein schwerer verständliches Problem, als die Transformation von Fettsäuren in Kohlehydrate und umgekehrt. Die Bildung von Zucker aus Aminosäuren deckt sich mit der Frage, was aus dem Kohlenstoff der Aminosäuren wird, welcher den Organismus nicht in Form von Harnstoff verläßt. Mit der Aufklärung der Funktion dieser stickstofffreien Kohlenstoffketten muß sich das Problem der Zuckerbildung aus Eiweiß klären. Hier liegt der Angelpunkt der ganzen Frage. Von hier aus muß die ganze Fragestellung in Angriff genommen werden.

Man könnte nun daran denken, durch Verfütterung von Aminosäuren allein einesteils einen Einfluß auf die Glykogenbildung und andrerseits auf die Zuckerausscheidung festzustellen. Es sind in der Tat derartige Versuche ausgeführt worden. Namentlich das Alanin und das Leucin erschienen ihrer Kohlenstoffzahl (3 und 6) wegen sehr aussichtsvoll. Letzeres enthält allerdings eine verzweigte Kohlenstoffkette. Bekanntlich entstehen bei den Kohlehydraten, wie die Saccharinbildung lehrt, aus normalen Kohlenstoffketten leicht anormale, und so kann man sich auch den umgekehrten Prozeß bei der Überführung des Leucins in Zucker denken. Die Versuche, die in dieser Richtung ausgeführt worden sind, widersprechen sich und gestatten keine sicheren Schlüsse.[2]) Es scheint jedoch, als ob die Fütterung von einzelnen Aminosäuren, speziell von Alanin und Leucin, zu keinem

[1]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden*: Notizen über Hydrolyse von Proteïnstoffen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 540. 1904.

[2]) Vgl. *E. Pflügers* Kritik (Glykogen, l. c. S. 337 ff.) *Rudolf Cohn* (Zur Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **28**. 211. 1899) findet z. B. bei Kaninchen nach Leucinfütterung eine Glykogenzunahme von bis 400°/₀, während *Oskar Simon* (Zur Physiologie der Glykogenbildung. Ebenda. **35**. 315. 1902) keine Glykogenbildung feststellt.

Glykogenansatz führt. Damit ist noch lange nicht bewiesen, daß aus Aminosäuren kein Zucker sich bildet. Wir können uns wohl vorstellen, daß der Abbau der Aminosäuren aus Eiweiß in den einzelnen Zwischenstufen anders verläuft, als wenn wir dem Organismus eine einzelne Aminosäure als solche in größeren Mengen zuführen. Wir wissen ja vorläufig über den intermediären Eiweißabbau so gut wie gar nichts und wissen vor allem nicht, ob z. B. alle Aminosäuren als solche abgeschieden werden, oder ob nicht der Aufspaltung des Proteïns die Desamidierung und Oxydation auf dem Fuße folgt. Wir würden unzweifelhaft einen großen Fehler begehen, wenn wir aus dem Umstande, daß beim Säugetier der größte Teil des Stickstoffs des zugeführten Eiweiß und der verabreichten Aminosäuren und Peptide als Harnstoff im Urin erscheint, den Schluß ziehen würden, daß alle diese Verbindungen nun in gleicher Weise abgebaut werden. Wir dürfen nicht vergessen, daß die Harnstoffbildung nur eine einzige Phase im Abbau der Aminosäuren darstellt. Sie betrifft sicher nicht das Wesen des intermediären Eiweißstoffwechsels.

Man glaubte, die Bildung von Zucker aus Aminosäuren schon deshalb als sicher hinstellen zu dürfen, weil diese ja in engster Beziehung zu den Fettsäuren stehen und schon aus diesem Grunde eine so scharfe Trennung der Frage nach der Zuckerbildung aus Fett oder Eiweiß als überflüssig erscheinen könnte. Gegen eine solche Darstellung muß der Einwand erhoben werden, daß die bis jetzt bekannten Aminosäuren Derivate der niederen Fettsäuren sind. Nimmt man an, daß in den Geweben eine Desamidierung der Aminosäuren erfolgt und Fettsäuren entstehen, so könnte man erwarten, daß man durch Fütterung der betreffenden Fettsäuren selbst Glykogenansatz bewirken könnte. *Leo Schwarz*[1]) hat solche Versuche ausgeführt und gefunden, daß eingeführte Fettsäuren wohl die Ausscheidung der Azetonkörper vermehren, nicht aber die Zuckerausscheidung.

In neuerer Zeit haben *Embden* und *Salomon*[2]) den Einfluß einzelner Aminosäuren (Alanin, Glykokoll), von Asparagin und von Milchsäure auf die Zuckerausscheidung pankreasloser Hunde festgestellt. Sie fanden, daß sie eine Steigerung erfuhr. Es ist wohl möglich, daß hier eine Zuckerbildung aus diesen Verbindungen vorliegt, und daß durch derartige Versuche viel eindeutiger die Zuckerbildung nachgewiesen werden kann, als durch die Verfolgung der Glykogenbildung. Die Zuckerbildung aus Eiweiß resp. aus den Aminosäuren wird sicher nur in dem Maße erfolgen, als ein Bedarf vorhanden ist. Weitere Versuche müssen ergeben, ob die verfütterten Aminosäuren eine direkte Wirkung oder vielleicht auch nur eine indirekte ausgeübt haben.

Die Versuche mit Aminosäuren selbst sind somit bis jetzt nicht geeignet,

---

[1]) *Leo Schwarz:* Untersuchungen über Diabetes. Deutsches Archiv für klinische Medizin. **76**. 1903.

[2]) *G. Embden* und *H. Salomon:* Fütterungsversuche am pankreaslosen Hunde. *Hofmeisters* Beiträge. **6**. 63. 1904 und Über Alaninfütterungsversuche am pankreaslosen Hunde. Ebenda. **6**. 507. 1904.

zu einer eindeutigen Entscheidung zu führen. Wir kommen damit wieder zu der Fragestellung zurück: entsteht aus Eiweiß selbst Zucker? Bereits *Claude Bernard* hat Versuche über Glykogenbildung nach Eiweißfütterung ausgeführt. Er zeigte, daß ein Hund, welcher monatelang nur mit Fleisch ernährt worden war, in der Leber reichlich Glykogen besaß. Er[1]) züchtete auch Fliegenmaden auf gekochtem Eiweiß oder ausgewaschenem Fleisch und fand nach einiger Zeit große Mengen von Glykogen. *Eduard Külz*[2]) hat diesen letzteren Versuch wiederholt. Er teilte 72 frische Eier von Musca vomitoria in zwei Hälften. In der einen bestimmte er sofort den Glykogengehalt. Die übrigen Eier züchtete *Külz* auf Hühnereiweiß. Es gelang nicht, Glykogenbildung nachzuweisen, dagegen fiel der Versuch positiv aus, wenn die Maden auf Fleisch aufwuchsen. Einen strikten Beweis für die Zuckerbildung aus Eiweiß vermögen uns diese Versuche nicht zu geben. Wir wissen heute, daß weder das Hühnereiweiß, noch das Fleisch zuckerfrei waren. Es ist wohl möglich, daß das von den Fliegenmaden gebildete Glykogen auf den Zucker des Nährmaterials zurückzuführen ist. Zahlreiche Fütterungsversuche an ausschließlich mit Eiweiß in Form von Fleisch u. dgl. gefütterten Tieren haben fast ausnahmslos zu dem Schlusse führt, daß Glykogen aus Eiweiß entsteht.[3]) Es würde zu weit führen, auf alle diese Versuche einzutreten. Vielen derselben kann vorgeworfen werden, daß der Gehalt der Eiweißnahrung an Kohlehydraten allein schon genügt hat, um die gefundenen Glykogenmengen zu erklären. Andrerseits ist in vielen Fällen der Nachweis nicht erbracht, daß die Versuchstiere zur Zeit des Beginnes des Versuches glykogenfrei waren. Schließlich muß auch hervorgehoben werden, daß durch Verbesserung der Methoden der Glykogenbestimmung verschiedene, den einzelnen Berechnungen zugrunde gelegte Zahlenwerte als unrichtig erkannt worden sind. So wurden früher für 1 *kg* Hund 8·5 *g* Glykogen angenommen, 1903 von *E. Pflüger* bereits 11 *g* und jetzt 41 *g*.

Es genügt, wenn wir die beiden einwandfreien Versuchsreihen von *E. Pflüger* und *H. Lüthje*[4]) hervorheben. Wir haben *Pflügers* Resultate bereits angeführt und erwähnen noch, daß er aus einem seiner Versuche z. B. folgende Bilanz zieht:

Im ganzen Zucker gebildet	3097·1 *g*
Erklärbar aus Restglykogen	422·3 „
Es verbleiben somit als aus anderer Quelle stammend	2674·8 *g*

Dieses Resultat deckt sich mit denen *Lüthjes* und liefert den absolut klaren Beweis, daß Zucker aus einer anderen Quelle als aus Kohlehydraten entstanden sein muß. *Lüthje* fütterte ferner einen pankreaslosen Hund mit Kaseïn. Das

---

[1]) *Claude Bernard:* Leçons sur le Diabète. 464. 1877.

[2]) *Eduard Külz:* Über eine Versuchsform *Bernards*, welche die Entstehung des Glykogens aus Eiweiß beweisen soll. *Pflügers* Archiv. **24**. 71. 1881.

[3]) Es sei bezüglich der Literatur und der Kritik dieser Versuche auf *E. Pflüger:* Glykogen, l. c. S. 240 ff. verwiesen.

[4]) *H. Lüthje:* l. c. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **79**. 499. 1904 und *Pflügers* Archiv. **106**. 160. 1904.

Tier wog 5·8 *kg*. Es schied vom 24. Oktober bis zum 24. November 1176·7 *g* Zucker aus. Von dieser Zuckermenge zieht *E. Pflüger*[1]) als mit der Nahrung zugeführt und aus dem Glykogen des Körpers stammend 650·6 *g* ab. Es muß bemerkt werden, daß diese von *Pflüger* berechnete Zahl eher zu hoch als zu niedrig gegriffen ist.[2]) Somit bleiben mindestens 526 *g* Zucker durch Kohlehydrate ungedeckt. *Lüthje* nimmt an, daß der Beweis erbracht ist, daß Eiweiß Zucker bildet. Für die Annahme *Lüthjes* sprechend, galt bis jetzt ziemlich allgemein der Umstand, daß die Stickstoffausscheidung und diejenige des Zuckers bei Steigerung der Eiweißzufuhr gleichmäßig zunehmen. Man bezeichnet das Verhältnis von ausgeschiedener Zuckermenge und gleichzeitig erzeugtem Harnstickstoff allgemein mit $\frac{D}{N}$.

Dieser Quotient soll nun eine konstante Zahl, nämlich 2·8 sein.[3]) *E. Pflüger* weist darauf hin, daß er nicht so konstant ist, wie man gemeinhin annimmt, sondern daß er ganz erhebliche Abweichungen zeigen kann. So fiel bei *Pflügers* Versuchen der Quotient unter 1 und stieg in anderen Fällen bis 14·6. Weiterhin darf nicht vergessen werden, daß jede Steigerung der Eiweißzufuhr eine entsprechende Ersparnis an Fett und Kohlehydraten zur Folge hat. Jede Eiweißzufuhr bewirkt somit eine Herabsetzung der Oxydation der Kohlehydrate. Nun hat der Zuckerkranke resp. das mit Glukosurie behaftete Tier die Fähigkeit, Zucker zu verbrennen, nicht völlig eingebüßt. Einen Teil seiner Arbeit werden beide jedenfalls noch auf Kosten der Spannkräfte des vorhandenen Zuckers ausführen. Wird nun Eiweiß in reichlicher Menge geboten, so kann dieses an Stelle der bisher verbrannten Kohlehydrate treten. Die Folge hiervon würde sein, daß nun noch mehr Zucker unverbrannt im Blute zirkuliert und zur Ausscheidung gelangt. So würde sich ein Parallelgehen von Zucker- und Stickstoffausscheidung auch erklären.[4])

Überblicken wir alles, was wir zur Zeit über die Bildung von Zucker aus anderen Verbindungen als aus Kohlehydraten wissen, dann kommen wir zum Schluß, daß es zur Zeit ganz unmöglich ist, eine Entscheidung zu treffen, ob das Fett oder die Proteïne als weitere Quelle herangezogen werden müssen. Sicher festgestellt ist nur, daß Zucker aus einer dieser beiden Körperklassen entstehen kann. Vom chemischen Standpunkte aus

---

[1]) *Eduard Pflüger:* Die Bedeutung der neuesten Arbeiten über den Pankreasdiabetes. *Pflügers* Archiv. **106**. S. 168. 1904.

[2]) So berechnet z. B. *E. Pflüger* für 328 *g* zugeführtes Serumeiweiß 109 *g* Zucker. Er legt dabei den von *F. Müller* für Mucin erhaltenen Zuckergehalt zugrunde. Nun enthalten Serumalbumin und Serumglobulin zusammen im höchsten Falle 2% Zucker. Wenn wir somit die durch das Serumeiweiß zugeführte Zuckermenge auf 7 *g* veranschlagen, so geben wir ohne Zweifel den Zuckergehalt eher zu hoch als zu niedrig an. *Lüthje* verabreichte 4100 cm^3 Serum. Nun enthalten 1000 *g* Serum nicht mehr als 1·5 *g* Zucker in freier Form, also 4100 cm^3 Serum 6·15 *g* Zucker.

[3]) *O. Minkowski:* Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **31**. 85. (97.) 1892.

[4]) *E. Pflüger:* Glykogen, l. c. S. 325. Vgl. auch Vorlesung I, S. 6 u. 7.

ist der Übergang von Fettsäuren in Zucker ebenso kompliziert, wie der der Aminosäuren, ja, der Übergang von Oxyaminosäuren zu Kohlehydraten erscheint von diesem Gesichtspunkte aus sogar leichter verständlich und durch das Zwischenglied beider Gruppen, das Glukosamin, gewissermaßen vorgezeichnet. Andrerseits dürfen wir nicht vergessen, daß ein sehr großer Teil des Eiweißmoleküls aus einfachen Aminosäuren besteht.

Höchstwahrscheinlich ist die Fragestellung, ob Zucker aus Fett oder Eiweiß entsteht, eine verkehrte. Es ist nicht einzusehen, weshalb nicht je nach den Umständen beide zur Zuckerbildung herangezogen werden sollen. Eine solche Annahme würde sich aus den beobachteten Unregelmäßigkeiten erklären und uns verstehen lassen, warum bald der Quotient $\frac{D}{N} = 2{\cdot}8$ ist, bald weniger als 1, bald viel mehr als 2·8 beträgt. Es liegt nach unseren Kenntnissen kein Grund vor, dem Eiweiß oder dem Fett die Zuckerbildung abzusprechen, und wenn wir je nach dem Autor bald das Fett, bald das Eiweiß als ausschließlichen Zuckerbildner nennen hören, so beweist dies nur, daß vorläufig ein direkter Beweis für eine Zuckerbildung aus einem dieser Stoffe aussteht und der indirekte Beweis seinen Einfluß im ganzen Umfange geltend macht. Es bleibt der Auslegung der Versuche zu viel Spielraum. Ob nun auch normalerweise Zucker aus Eiweiß und aus Fett hervorgeht, ist durch all diese Versuche nicht bewiesen. Es ist wohl möglich, daß der Zuckerkranke und die an Glukosurie leidenden Tiere sich ganz anders verhalten.

Es muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die durch verschiedene Ursachen erzeugten Glukosurien sich verschieden verhalten. Wir wissen ja nicht, in welchen Organen die Umprägung von Eiweiß und Fett in Zucker sich vollzieht. Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese für beide Stoffe nicht an gleicher Stelle erfolgt, und daß bei einer bestimmten Glukosurie die Umwandlungsstätte des einen Stoffes mehr gestört ist als die des anderen. Vielleicht gibt in dieser Hinsicht eine Beobachtung von *G. Rosenfeld*[1]) einigen Aufschluß. Er ließ einen Hund von 3—5 *kg* Gewicht 5 Tage hungern, injizierte ihm dann am 6. und 7. Tag täglich 2—3 *g* Phloridzin. Das Tier erhielt gleichzeitig Kohlehydrate in der Nahrung. Am 8. Tage wurde der Hund getötet. Die Leber zeigte keine Fettinfiltration. Läßt man dagegen die Kohlehydrate aus der Nahrung weg und füttert Fett oder auch gar nichts, dann erhält man eine ausgesprochene Fettleber. Während der Fettgehalt der Leber eines hungernden Hundes auf die Trockensubstanz berechnet zirka 10% beträgt, enthielt die Leber der Tiere des letzteren Versuches 25—75% Fett. Das Glykogen war bis auf geringe Reste geschwunden. Nach dem Aussetzen der Phloridzineinspritzungen verschwand die Fettleber nach zirka 2 Tagen. Das Fett ist in diesen Fällen, wie die mikroskopische Untersuchung zeigt, nicht etwa im Bindegewebe eingelagert, sondern es findet sich direkt in den Leberzellen. Es handelt sich

---

[1]) *G. Rosenfeld:* Verhandl. d. Kongresses f. innere Medizin. 359. 1893.

um die Einwanderung von Fett aus anderen Organen des Körpers, wie *Rosenfeld* gezeigt hat, und nicht um eine Umwandlung von Glukose oder Eiweiß in Fett. Es ist wohl denkbar, daß diese Erscheinung mit der Umwandlung von Fett in Zucker zusammenhängt. Bei durch andere Ursachen erzeugten Glukosurien braucht dies nicht der Fall zu sein. Bei der nach Pankreasexstirpation auftretenden Glukosurie tritt z. B. keine Fettleber auf. Es erscheint a priori fehlerhaft, die durchaus nicht einheitlichen Glukosurien und Diabetesformen auf eine Basis zu stellen, und zwar einzig und allein deshalb, weil das vorherrschende Symptom, die Hyperglukämie und die dadurch bedingte Glukosurie, allen gemeinsam ist. Die Verschiedenheit der Ursachen der verschiedenartigen Hyperglukämien kann nicht genug betont werden. Es ist leicht möglich, daß die Betrachtung der einzelnen Fälle nach den verschiedensten Richtungen eher zu einer Aufklärung der jetzt im Mittelpunkt des Interesses stehenden Streitfragen führt, als die fast ausschließliche Verfolgung der Zuckerausscheidung.[1])

In diesem Zusammenhang muß noch die Frage erörtert werden, ob aus allen Kohlehydraten Glykogen sich bilden kann. Wir haben früher gesehen, daß Glukose und Lävulose Glykogenbildner sind. Ferner wissen wir, daß Milchzucker und Rohrzucker[2]) nach ihrer Einbringung in die Blutbahn unverändert durch den Harn ausgeschieden werden. Rohrzucker wird normalerweise im Darm gespalten. Die Verwendbarkeit des Milchzuckers hängt offenbar von dem Vorhandensein der Laktase ab, wie namentlich *E. Weinland*[3]) nachgewiesen hat. Die Pentosen[4]) vermögen offenbar nicht Glykogen zu bilden. Es herrscht auch bei diesen Untersuchungen zum Teil eine große Unsicherheit, die namentlich dadurch herbeigeführt wird, daß man stets einwenden kann, daß eine Verbindung, die Glykogenansatz erzeugt, nicht selbst an dessen Aufbau beteiligt zu sein braucht. Sie kann indirekt durch ihre Verbrennung z. B. Glukose vor der Oxydation schützen und so diese zum Ansatz bringen. So unbequem dieser Einwand auch ist, so besteht er doch vielfach zurecht. Vielleicht können wir nur diejenigen Zucker als Glykogenbildner ansehen, welche

---

[1]) Man könnte erwarten, daß sich die Frage nach der Quelle der Kohlehydrate auch durch Verfolgung des Gaswechsels feststellen ließe. Leider liegen keine beweisenden Versuche vor. Vgl. *Eduard Pflüger:* Das Fett wird als Quelle des Zuckers sichergestellt . . . *Pflügers* Archiv. **108**. 473. 1905 und *Magnus Levy:* Zeitschr. f. klin. Medizin. **56**. 83. 1905.

[2]) *Fritz Voit:* Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Zuckerarten im menschlichen Organismus nach subkutaner Injektion. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **58**. 523. 1897.

[3]) *E. Weinland:* Beiträge zur Frage nach dem Verhalten des Milchzuckers im Körper, besonders im Darm. Zeitschr. f. Biol. **38**. 16. 1899. — Über die Laktase des Pankreas. Ebenda. **38**. 607. 1899. — Über die Laktase des Pankreas. 2. Mitteilung. Zur Frage nach den Ursachen, welche die Bildung der Laktase hervorrufen. Ebenda. **40**. 386. 1900. — Vgl. auch *R. H. Aders Plimmer:* On the alleged adaption of the pancreas to lactose. Journal of Physiol. **34**. 93. 1906.

[4]) Vgl. *E. Salkowski:* Über das Verhalten der Pentosen im Tierkörper. Zeitschr. f. d. mediz. Wissensch. Nr. 11. 1893. — Über das Verhalten der Pentosen, insbesondere der l-Arabinose im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **32**. 393. 1901.

imstande sind, in Glukose überzugehen, denn in letzter Linie ist, soweit unsere Kenntnisse reichen, doch nur der Traubenzucker ein Baustein des Glykogens. Alle Verbindungen, die in ihn übergeführt werden können, sind somit ohne weiteres als Glykogenbildner zu bezeichnen.

Wir kommen jetzt zur Frage nach den Beziehungen der Eiweißstoffe zu den Fetten. Wird Eiweiß in Fett verwandelt? A priori ist eine solche Umwandlung nicht auszuschließen. Wir wissen, daß der Stickstoff des Harnstoffs stets nur einen Teil des Eiweißkohlenstoffes mit sich fortführt, während der größte Teil des Kohlenstoffs des Eiweiß im Körper in irgend einer anderen Weise abgebaut wird. Es ist denkbar, daß diese übrig bleibenden Kohlenstoffketten unter gewissen Umständen als Fett abgelagert werden, so daß durch Eiweißmast in gewissem Sinne ein direkter Fettansatz erzielt werden könnte. Mit der Annahme einer Fettbildung aus Eiweiß gewinnt natürlich das Problem der Zuckerbildung aus Eiweiß, resp. aus Fett, an Einheitlichkeit, denn dieselben Verbindungen, die die Überführung von Eiweiß in Fett vermitteln, könnten auch zur Zuckerbildung in Beziehung stehen. Im allgemeinen wird man sich scheuen, bei der Raschheit des Ablaufs speziell des Eiweißstoffwechsels derartig komplizierte Umwandlungen anzunehmen. Andrerseits muß der alte Bann, der auf der ganzen Physiologie der tierischen Zelle seit jener Zeit her noch lastet, in der ihr jede Fähigkeit, Synthesen zu bilden, abgesprochen wurde, allmählich gebrochen werden. Nach dieser Richtung hin müssen weitere Gesichtspunkte gefaßt werden.

Die Umwandlung von Eiweiß in Fett galt lange Zeit als eine erwiesene Tatsache, ja man hielt das Eiweiß für die Hauptquelle des Körperfettes. Diese Auffassung war von *Voit* und *Pettenkofer*[1]) auf Grund von Stoffwechselversuchen erschlossen worden. Seitdem jedoch *Eduard Pflüger*[2]) die Grundlagen, auf denen die ganzen Schlußfolgerungen der beiden genannten Forscher ruhen, nämlich die den Berechnungen zugrunde gelegten Zahlenwerte, einer eingehenden Kritik unterworfen hat, ist die Fettbildung aus Eiweiß mehr und mehr bezweifelt worden, und das um so mehr, als, wie

---

[1]) *M. Pettenkofer* und *C. Voit:* Untersuchungen über die Respiration. *Liebigs* Annalen. Suppl. **57**. 1862. — Über die Produkte der Respiration des Hundes bei Fleischnahrung und über die Gleichung der Einnahmen und Ausgaben des Körpers dabei. Ebenda. 361. 1862. — *C. Voit:* Über die Fettbildung im Tierkörper. Zeitschr. f. Biol. **5**. 106. 1869. — Über die Entwicklung der Lehre von der Quelle der Muskelkraft und einiger Teile der Ernährung seit 25 Jahren. Ebenda. **6**. 371. 1870. — *M. Pettenkofer* und *C. Voit:* Über die Zersetzungsvorgänge im Tierkörper bei Fütterung mit Fleisch. Ebenda. **7**. 433. 1871. — *C. Voit:* Handbuch der Physiologie des Gesamtstoffwechsels und der Fortpflanzung. Leipzig 1881. — Über die Ursachen der Fettablagerung im Tierkörper. München. M. Rieger. 1883.

[2]) *E. Pflüger:* Die Quelle der Muskelkraft. *Pflügers* Arch. **50**. 98 (330 und 396). 1891. — Über die Entstehung von Fett aus Eiweiß im Körper der Tiere. Ebenda. **51**. 229. 1892. — Über Fleisch- u. Fettmästung. Ebenda. **52**. 1. 1892. — Neue Versuche zur Begründung der Lehre von der Entstehung des Fettes aus Eiweiß. Ebenda. **68**. 176. 1897. — Die Entstehung von Fett aus Eiweiß im neuesten Lichte der Schule von *Carl v. Voit*. Ebenda. **77**. 521. 1899.

Glykogenansatz führt. Damit ist noch lange nicht bewiesen, daß aus Aminosäuren kein Zucker sich bildet. Wir können uns wohl vorstellen, daß der Abbau der Aminosäuren aus Eiweiß in den einzelnen Zwischenstufen anders verläuft, als wenn wir dem Organismus eine einzelne Aminosäure als solche in größeren Mengen zuführen. Wir wissen ja vorläufig über den intermediären Eiweißabbau so gut wie gar nichts und wissen vor allem nicht, ob z. B. alle Aminosäuren als solche abgeschieden werden, oder ob nicht der Aufspaltung des Proteïns die Desamidierung und Oxydation auf dem Fuße folgt. Wir würden unzweifelhaft einen großen Fehler begehen, wenn wir aus dem Umstande, daß beim Säugetier der größte Teil des Stickstoffs des zugeführten Eiweiß und der verabreichten Aminosäuren und Peptide als Harnstoff im Urin erscheint, den Schluß ziehen würden, daß alle diese Verbindungen nun in gleicher Weise abgebaut werden. Wir dürfen nicht vergessen, daß die Harnstoffbildung nur eine einzige Phase im Abbau der Aminosäuren darstellt. Sie betrifft sicher nicht das Wesen des intermediären Eiweißstoffwechsels.

Man glaubte, die Bildung von Zucker aus Aminosäuren schon deshalb als sicher hinstellen zu dürfen, weil diese ja in engster Beziehung zu den Fettsäuren stehen und schon aus diesem Grunde eine so scharfe Trennung der Frage nach der Zuckerbildung aus Fett oder Eiweiß als überflüssig erscheinen könnte. Gegen eine solche Darstellung muß der Einwand erhoben werden, daß die bis jetzt bekannten Aminosäuren Derivate der niederen Fettsäuren sind. Nimmt man an, daß in den Geweben eine Desamidierung der Aminosäuren erfolgt und Fettsäuren entstehen, so könnte man erwarten, daß man durch Fütterung der betreffenden Fettsäuren selbst Glykogenansatz bewirken könnte. *Leo Schwarz*[1]) hat solche Versuche ausgeführt und gefunden, daß eingeführte Fettsäuren wohl die Ausscheidung der Azetonkörper vermehren, nicht aber die Zuckerausscheidung.

In neuerer Zeit haben *Embden* und *Salomon*[2]) den Einfluß einzelner Aminosäuren (Alanin, Glykokoll), von Asparagin und von Milchsäure auf die Zuckerausscheidung pankreasloser Hunde festgestellt. Sie fanden, daß sie eine Steigerung erfuhr. Es ist wohl möglich, daß hier eine Zuckerbildung aus diesen Verbindungen vorliegt, und daß durch derartige Versuche viel eindeutiger die Zuckerbildung nachgewiesen werden kann, als durch die Verfolgung der Glykogenbildung. Die Zuckerbildung aus Eiweiß resp. aus den Aminosäuren wird sicher nur in dem Maße erfolgen, als ein Bedarf vorhanden ist. Weitere Versuche müssen ergeben, ob die verfütterten Aminosäuren eine direkte Wirkung oder vielleicht auch nur eine indirekte ausgeübt haben.

Die Versuche mit Aminosäuren selbst sind somit bis jetzt nicht geeignet,

---

[1]) *Leo Schwarz:* Untersuchungen über Diabetes. Deutsches Archiv für klinische Medizin. **76**. 1903.

[2]) *G. Embden* und *H. Salomon:* Fütterungsversuche am pankreaslosen Hunde. *Hofmeisters* Beiträge. **6**. 63. 1904 und Über Alaninfütterungsversuche am pankreaslosen Hunde. Ebenda. **6**. 507. 1904.

brannt wird. Einwandfrei bewiesen ist dies nicht. Andrerseits kann man natürlich den Umstand, daß der Stickstoff des Eiweiß den Organismus als Harnstoff verläßt, auch von dem Standpunkte aus verstehen, daß der Organismus die Spannkräfte des Eiweiß möglichst vollständig ausnützt. Eine Ausscheidung von stickstoffhaltigen Kohlenstoffketten würde natürlich einen Verlust an Brennmaterial bedeuten. Aus dem Umstand, daß der Eiweißabbau auf diese Weise ein sehr ökonomischer wird — ein Verlust an Spannkräften erfolgt immerhin, denn der Harnstoff führt solche mit sich fort —, dürfen wiederum keine Rückschlüsse auf die Verwendung des Restes von Kohlenstoff gezogen werden. Wir heben diese Verhältnisse besonders deshalb so ausdrücklich hervor, weil von diesen Fragen die ganze Stellung der Eiweißkörper zu den Fetten und Kohlehydraten abhängt, und wir die Vorstellung, daß das Eiweiß in toto rasch verbrennt, als nicht genügend begründet hervorheben möchten.

Wenden wir uns nun zu den Versuchen und Beobachtungen, die eine Bildung von Fett aus Eiweiß erweisen sollten. Wir müssen vorausgreifend bemerken, daß ein großer Teil dieser Untersuchungen wertlos ist, weil es sich gezeigt hat, daß die angewandten Fettbestimmungsmethoden nicht geeignet sind, uns einen Einblick in den wirklichen Fettgehalt eines bestimmten Organes zu geben. Das Fett der Organe findet sich offenbar in verschiedener Form vor. Ein Teil desselben ist ohne weiteres mit Äther ausziehbar. Betrachtet man ein so von Fett befreites Gewebsstück, so gewinnt man den Eindruck, als ob tatsächlich alles Fett ausgezogen wäre. Dem ist jedoch nicht so, denn wenn man das Gewebe nun mit Pepsinsalzsäure verdaut oder durch Kochen mit 2%iger Salzsäure aufschließt, so kann von neuem mit Äther Fett extrahiert werden. An Stelle der Ätherextraktion wird mit Vorteil abwechselnd Alkohol und Chloroform verwendet.[1]) Daß das Fett nicht ohne weiteres glatt mit Äther extrahiert werden kann, erklärt sich zum Teil aus dem Umstande, daß das Fett in Zellen eingeschlossen ist, andrerseits wird wohl auch ein Teil des Fettes in Bindung mit anderen Stoffen vorhanden sein. In einem großen Teil der diese Fragen berührenden Versuche ist der letztere, nicht unbeträchtliche Teil des Gesamtfettes nicht berücksichtigt worden. Wir können sie deshalb übergehen.

Als gewichtige Stütze der Lehre der Entstehung von Fett aus Eiweiß wird die alte Beobachtung der sog. Leichenwachs- oder Adipocirebildung[2]) angeführt. Unter diesem Prozeß versteht man die Umwandlung

---

[1]) *C. Dormeyer:* Die quantitative Bestimmung von Fetten, Seifen und Fettsäuren in tierischen Organen. *Pflügers* Arch. **65**. 90. 1897. — *Joseph Nerking:* Neue Beiträge zur Fettbestimmung in tierischen Geweben und Flüssigkeiten. Ebenda. **73**. 172. 1898. — Über Fetteiweißverbindungen. Ebenda. **85**. 330. 1901. — *Otto Frank:* Eine Methode, Fleisch von Fett zu befreien. Zeitschr. f. Biol. **35**. 549. 1897. — *Erwin Voit:* Ein Beitrag zur Methode der Fettbestimmung. Ebenda. **35**. 555. 1898. — *Elly Bogdanow:* Weitere Untersuchungen über die Fette des Muskels. *Pflügers* Arch. **86** 389. 1897. — *Georg Rosenfeld:* Zur Methode der Fettbestimmung. Zentralbl. f. innere Medizin. Nr. 33. 1900.

[2]) Vgl. *Julius Kratter:* Studien über Adipocire. Zeitschr. f. Biol. **16**. 455. 1880. — *Erman:* Beitrag zur Kenntnis von der Fettwachsbildung. Vierteljahresschrift f. ge-

Tier wog 5·8 *kg*. Es schied vom 24. Oktober bis zum 24. November 1176·7 *g* Zucker aus. Von dieser Zuckermenge zieht *E. Pflüger*[1]) als mit der Nahrung zugeführt und aus dem Glykogen des Körpers stammend 650·6 *g* ab. Es muß bemerkt werden, daß diese von *Pflüger* berechnete Zahl eher zu hoch als zu niedrig gegriffen ist.[2]) Somit bleiben mindestens 526 *g* Zucker durch Kohlehydrate ungedeckt. *Lüthje* nimmt an, daß der Beweis erbracht ist, daß Eiweiß Zucker bildet. Für die Annahme *Lüthjes* sprechend, galt bis jetzt ziemlich allgemein der Umstand, daß die Stickstoffausscheidung und diejenige des Zuckers bei Steigerung der Eiweißzufuhr gleichmäßig zunehmen. Man bezeichnet das Verhältnis von ausgeschiedener Zuckermenge und gleichzeitig erzeugtem Harnstickstoff allgemein mit $\frac{D}{N}$.

Dieser Quotient soll nun eine konstante Zahl, nämlich 2·8 sein.[3]) *E. Pflüger* weist darauf hin, daß er nicht so konstant ist, wie man gemeinhin annimmt, sondern daß er ganz erhebliche Abweichungen zeigen kann. So fiel bei *Pflügers* Versuchen der Quotient unter 1 und stieg in anderen Fällen bis 14·6. Weiterhin darf nicht vergessen werden, daß jede Steigerung der Eiweißzufuhr eine entsprechende Ersparnis an Fett und Kohlehydraten zur Folge hat. Jede Eiweißzufuhr bewirkt somit eine Herabsetzung der Oxydation der Kohlehydrate. Nun hat der Zuckerkranke resp. das mit Glukosurie behaftete Tier die Fähigkeit, Zucker zu verbrennen, nicht völlig eingebüßt. Einen Teil seiner Arbeit werden beide jedenfalls noch auf Kosten der Spannkräfte des vorhandenen Zuckers ausführen. Wird nun Eiweiß in reichlicher Menge geboten, so kann dieses an Stelle der bisher verbrannten Kohlehydrate treten. Die Folge hiervon würde sein, daß nun noch mehr Zucker unverbrannt im Blute zirkuliert und zur Ausscheidung gelangt. So würde sich ein Parallelgehen von Zucker- und Stickstoffausscheidung auch erklären.[4])

Überblicken wir alles, was wir zur Zeit über die Bildung von Zucker aus anderen Verbindungen als aus Kohlehydraten wissen, dann kommen wir zum Schluß, daß es zur Zeit ganz unmöglich ist, eine Entscheidung zu treffen, ob das Fett oder die Proteïne als weitere Quelle herangezogen werden müssen. Sicher festgestellt ist nur, daß Zucker aus einer dieser beiden Körperklassen entstehen kann. Vom chemischen Standpunkte aus

---

[1]) *Eduard Pflüger:* Die Bedeutung der neuesten Arbeiten über den Pankreasdiabetes. *Pflügers* Archiv. **106**. S. 168. 1904.

[2]) So berechnet z. B. *E. Pflüger* für 328 *g* zugeführtes Serumeiweiß 109 *g* Zucker. Er legt dabei den von *F. Müller* für Mucin erhaltenen Zuckergehalt zugrunde. Nun enthalten Serumalbumin und Serumglobulin zusammen im höchsten Falle 2% Zucker. Wenn wir somit die durch das Serumeiweiß zugeführte Zuckermenge auf 7 *g* veranschlagen, so geben wir ohne Zweifel den Zuckergehalt eher zu hoch als zu niedrig an. *Lüthje* verabreichte 4100 cm^3 Serum. Nun enthalten 1000 *g* Serum nicht mehr als 1·5 *g* Zucker in freier Form, also 4100 cm^3 Serum 6·15 *g* Zucker.

[3]) *O. Minkowski:* Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **31**. 85. (97.) 1892.

[4]) *E. Pflüger:* Glykogen, l. c. S. 325. Vgl. auch Vorlesung I, S. 6 u. 7.

Hier ist die Fragestellung ganz klar. Sie lautet, stammen diese ausgeschiedenen Zuckermengen aus Fett oder aus Eiweiß, d. h. präziser ausgedrückt, aus den Aminosäuren des Eiweiß. Nur diese können in Betracht kommen und nicht die ihrer Menge nach unbedeutende Kohlehydratgruppe. Unzweifelhaft findet in der Pflanze der umgekehrte Prozeß, die Bildung von Aminosäuren aus Zucker, statt. Wir haben die nahen Beziehungen zwischen der Glyzerose, resp. dem Abkömmling der Kohlehydrate der Milchsäure, und dem Alanin, dem Serin und dem Cysteïn kennen gelernt und zugleich betont, daß die Beziehungen der übrigen bekannten Eiweißabbauprodukte zu den Kohlehydraten uns vorläufig verschlossen sind. Die Pflanzenzelle dürfte kaum in den Fall kommen, aus Eiweiß Kohlehydrate zu bilden. Die tierische Zelle bildet aus Kohlehydraten umgekehrt sicher kein Eiweiß. Damit ist nicht gesagt, daß nicht der umgekehrte Prozeß sich vollzieht. Wir dürfen auch nicht außer acht lassen, daß die Proteïne noch große Komplexe enthalten, über deren Natur wir vorläufig nichts aussagen können. Es ist wohl möglich, daß noch komplizierte Oxysäuren, wie z. B. die Diaminotrioxydodekansäure[1]) vorhanden sind, von denen aus eine Umwandlung in Kohlehydrate eine wohl zu verstehende ist. Jedenfalls, das müssen wir vorausschicken, ist die Umwandlung der Aminosäuren in Zucker kein schwerer verständliches Problem, als die Transformation von Fettsäuren in Kohlehydrate und umgekehrt. Die Bildung von Zucker aus Aminosäuren deckt sich mit der Frage, was aus dem Kohlenstoff der Aminosäuren wird, welcher den Organismus nicht in Form von Harnstoff verläßt. Mit der Aufklärung der Funktion dieser stickstofffreien Kohlenstoffketten muß sich das Problem der Zuckerbildung aus Eiweiß klären. Hier liegt der Angelpunkt der ganzen Frage. Von hier aus muß die ganze Fragestellung in Angriff genommen werden.

Man könnte nun daran denken, durch Verfütterung von Aminosäuren allein einesteils einen Einfluß auf die Glykogenbildung und andrerseits auf die Zuckerausscheidung festzustellen. Es sind in der Tat derartige Versuche ausgeführt worden. Namentlich das Alanin und das Leucin erschienen ihrer Kohlenstoffzahl (3 und 6) wegen sehr aussichtsvoll. Letzeres enthält allerdings eine verzweigte Kohlenstoffkette. Bekanntlich entstehen bei den Kohlehydraten, wie die Saccharinbildung lehrt, aus normalen Kohlenstoffketten leicht anormale, und so kann man sich auch den umgekehrten Prozeß bei der Überführung des Leucins in Zucker denken. Die Versuche, die in dieser Richtung ausgeführt worden sind, widersprechen sich und gestatten keine sicheren Schlüsse.[2]) Es scheint jedoch, als ob die Fütterung von einzelnen Aminosäuren, speziell von Alanin und Leucin, zu keinem

[1]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden*: Notizen über Hydrolyse von Proteïnstoffen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 42. 540. 1904.

[2]) Vgl. *E. Pflügers* Kritik (Glykogen, l. c. S. 337 ff.) *Rudolf Cohn* (Zur Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 28. 211. 1899) findet z. B. bei Kaninchen nach Leucinfütterung eine Glykogenzunahme von bis 400%, während *Oskar Simon* (Zur Physiologie der Glykogenbildung. Ebenda. 35. 315. 1902) keine Glykogenbildung feststellt.

Glykogenansatz führt. Damit ist noch lange nicht bewiesen, daß aus Aminosäuren kein Zucker sich bildet. Wir können uns wohl vorstellen, daß der Abbau der Aminosäuren aus Eiweiß in den einzelnen Zwischenstufen anders verläuft, als wenn wir dem Organismus eine einzelne Aminosäure als solche in größeren Mengen zuführen. Wir wissen ja vorläufig über den intermediären Eiweißabbau so gut wie gar nichts und wissen vor allem nicht, ob z. B. alle Aminosäuren als solche abgeschieden werden, oder ob nicht der Aufspaltung des Proteïns die Desamidierung und Oxydation auf dem Fuße folgt. Wir würden unzweifelhaft einen großen Fehler begehen, wenn wir aus dem Umstande, daß beim Säugetier der größte Teil des Stickstoffs des zugeführten Eiweiß und der verabreichten Aminosäuren und Peptide als Harnstoff im Urin erscheint, den Schluß ziehen würden, daß alle diese Verbindungen nun in gleicher Weise abgebaut werden. Wir dürfen nicht vergessen, daß die Harnstoffbildung nur eine einzige Phase im Abbau der Aminosäuren darstellt. Sie betrifft sicher nicht das Wesen des intermediären Eiweißstoffwechsels.

Man glaubte, die Bildung von Zucker aus Aminosäuren schon deshalb als sicher hinstellen zu dürfen, weil diese ja in engster Beziehung zu den Fettsäuren stehen und schon aus diesem Grunde eine so scharfe Trennung der Frage nach der Zuckerbildung aus Fett oder Eiweiß als überflüssig erscheinen könnte. Gegen eine solche Darstellung muß der Einwand erhoben werden, daß die bis jetzt bekannten Aminosäuren Derivate der niederen Fettsäuren sind. Nimmt man an, daß in den Geweben eine Desamidierung der Aminosäuren erfolgt und Fettsäuren entstehen, so könnte man erwarten, daß man durch Fütterung der betreffenden Fettsäuren selbst Glykogenansatz bewirken könnte. *Leo Schwarz*[1]) hat solche Versuche ausgeführt und gefunden, daß eingeführte Fettsäuren wohl die Ausscheidung der Azetonkörper vermehren, nicht aber die Zuckerausscheidung.

In neuerer Zeit haben *Embden* und *Salomon*[2]) den Einfluß einzelner Aminosäuren (Alanin, Glykokoll), von Asparagin und von Milchsäure auf die Zuckerausscheidung pankreasloser Hunde festgestellt. Sie fanden, daß sie eine Steigerung erfuhr. Es ist wohl möglich, daß hier eine Zuckerbildung aus diesen Verbindungen vorliegt, und daß durch derartige Versuche viel eindeutiger die Zuckerbildung nachgewiesen werden kann, als durch die Verfolgung der Glykogenbildung. Die Zuckerbildung aus Eiweiß resp. aus den Aminosäuren wird sicher nur in dem Maße erfolgen, als ein Bedarf vorhanden ist. Weitere Versuche müssen ergeben, ob die verfütterten Aminosäuren eine direkte Wirkung oder vielleicht auch nur eine indirekte ausgeübt haben.

Die Versuche mit Aminosäuren selbst sind somit bis jetzt nicht geeignet,

---

[1]) *Leo Schwarz:* Untersuchungen über Diabetes. Deutsches Archiv für klinische Medizin. **76**. 1903.

[2]) *G. Embden* und *H. Salomon:* Fütterungsversuche am pankreaslosen Hunde. *Hofmeisters* Beiträge. **6**. 63. 1904 und Über Alaninfütterungsversuche am pankreaslosen Hunde. Ebenda. **6**. 507. 1904.

hat, so müssen wir anerkennen, daß bis jetzt kein einziger Versuch vorliegt, welcher uns zur Annahme der Umwandlung von Eiweiß in Fett zwingt. Wir wollen nicht versäumen, zu bemerken, daß natürlich der Umstand, daß das vorhandene Fett des Körpers zur Erklärung von Fettanhäufungen ausreicht, nicht mit voller Sicherheit die Fettbildung aus einem anderen Materiale als aus Fett selbst ausschließt. Wir ziehen diesen indirekten Schluß, weil er uns am wahrscheinlichsten ist. Wir würden jedoch einen großen Fehler begehen, wenn wir das Problem der Bildung von Fett aus Eiweiß als abgeschlossen betrachten würden. Unsere Erörterungen zeigen nur, daß mit den bisherigen Versuchsanordnungen und Methoden eine derartige Umwandlung nicht erschlossen werden kann. Neue Fragestellungen und neue Gesichtspunkte müssen hier eingreifen!

Damit sind wir am Schlusse unserer Betrachtungen über die Umwandlung eines Nahrungsstoffes in einen anderen angelangt. Mit voller Sicherheit kennen wir im tierischen Organismus nur einen Übergang von Kohlehydraten in Fett. Der umgekehrte Prozeß, sowie die Zuckerbildung aus Eiweiß sind noch nicht in so eindeutiger Weise aufgeklärt, daß jetzt schon bestimmte Schlüsse gezogen werden könnten. Jedenfalls muß, wenigstens für die schweren Fälle von Hyperglukämie, unzweifelhaft neben den Kohlehydraten eine andere Quelle für den ausgeschiedenen Zucker angenommen werden. Wir haben die Ansicht entwickelt, daß wohl beide, Fett und Eiweiß, in Betracht kommen, und daß der großen Verschiedenheit der Ursachen der Hyperglukämie entsprechend auch die Herkunft des Zuckers eine verschiedene sein kann. Endlich haben wir gesehen, daß vorläufig kein Beweis existiert, daß Eiweiß zur Fettbildung in Beziehung steht.

Wir haben es absichtlich vermieden, irgend ein abschließendes Urteil in all diesen komplizierten Fragen zu fällen, und es vorgezogen, dem gegenwärtigen Stande dieser Probleme entsprechend die Unsicherheit der Beweisführung in den Vordergrund zu stellen. Nichts kann den Fortschritt der Wissenschaft mehr hemmen, als das Bestreben, Fragen so komplizierter Natur aus theoretischen Erörterungen heraus zum Abschluß zu bringen. Es ist das große Verdienst von *E. Pflüger*, mit seiner Kritik stets da eingesetzt zu haben, wo irgend eine dieser Fragestellungen scheinbar ihre sichere Antwort gefunden hatte. Er hat sie alle wieder aufgerollt und sie gewissermaßen von neuem der experimentellen Forschung zurückgegeben.

Ganz anders liegen offenbar die Verhältnisse bei der Pflanze. Sie muß aus denselben Grundmaterialien Kohlehydrate, Fett und Eiweiß aufbauen. Mit Leichtigkeit führt sie Kohlehydrate in Fett und Fett in Kohlehydrate über. Ohne Zweifel baut sie auch aus Zuckern und deren Abkömmlingen ihr Eiweiß auf. Ob ein durchgreifender Unterschied zwischen den Leistungen der Pflanzen- und Tierzellen vorliegt, oder aber, ob der Unterschied zwischen diesen mehr quantitativer und weniger qualitativer Natur ist, muß die Zukunft lehren. Jedenfalls beweist der Umstand, daß die tierische Zelle Kohlehydrate in Fett überführt, daß sie ähnliche Funktionen verrichten kann wie die Pflanzenzelle. Auch die Überführung, sei

es nun von Fett, sei es von Eiweiß, in Kohlehydrate setzt komplizierte Umwandlungen voraus und läßt uns vermuten, daß die tierische Zelle viel leistungsfähiger ist, als wir gewöhnlich annehmen. Man wird auch in Zukunft diesen Verhältnissen mehr Rechnung tragen und den synthetischen Prozessen mehr Aufmerksamkeit schenken müssen. Nur durch weitgehende Umwandlungen, durch weiten Abbau und neuen Aufbau können wir verstehen, weshalb jeder Tierspezies, ja sozusagen jedem Individuum trotz gleicher Ernährung eine spezifische Zusammensetzung der Körpersubstanz zukommt.[1]) Schon dieser Umstand zwingt uns zur Annahme komplizierter synthetischer Vorgänge in der tierischen Zelle.

[1]) Vgl. Vorlesung XXIX.

Vorlesung XV.

Die Wechselbeziehungen zwischen Fett, Kohlehydraten und Eiweiß.

II.

Gesetz der Isodynamie.

Wir haben bis jetzt die wichtigsten organischen Nahrungsstoffe ausschließlich nach einem Gesichtspunkte, nämlich nach ihrem chemischen Aufbau betrachtet und diejenigen Tatsachen herausgesucht, welche uns zu der Annahme zwingen, daß im tierischen Organismus ein Nahrungsstoff in einen anderen übergeht. In diesen Fällen finden ausgedehnte chemische Umsetzungen: Reduktion und Oxydation, Analyse und Synthese, statt, ehe der eine Stoff für den andern eintreten kann. Es ist dies jedoch nicht die einzige Möglichkeit der Vertretung der einen Verbindung durch eine andere. Der Ersatz kann ein rein physikalischer sein, d. h. die mit dem betreffenden Stoffe dem Körper zugeführten Spannkräfte sind ausschlaggebend. Anders ausgedrückt, können wir diese Tatsache auch so fassen, daß die verschiedenen Organe, so z. B. die Muskeln, nicht nur mit einem speziellen Nahrungsstoffe arbeiten und ihre Funktionen vollführen können, sondern mit den Vertretern aller drei Gruppen von Nahrungsstoffen. Man könnte sich ja wohl vorstellen, wie wir bereits betont haben[1]), daß jede Körperzelle auf ein bestimmtes Arbeitsmaterial abgestimmt ist. Man müßte dann annehmen, daß der Vertretung dieses bestimmten Brennmateriales durch ein anderes eine Umwandlung in dieses vorausgehen müßte. Wenn wir die Leichtigkeit, mit der der Organismus Kohlehydrate in Fett und Fett oder Eiweiß, oder auch beide zugleich, in Zucker überführt, berücksichtigen, dann hat eine derartige Vorstellung a priori nichts so Unwahrscheinliches an sich. Andrerseits muß wiederum in Betracht gezogen werden, daß der Organismus offenbar unökonomisch arbeiten würde, wenn er, bevor er die Nahrungsstoffe verwenden kann,

---

[1]) Vgl. Vorlesung XIV, S. 338.

erst tiefgehende und eingreifende Umwandlungen vollziehen müßte. Der ganze Stoffwechsel würde sich zu einem außerordentlich komplizierten gestalten, auch müßten derartige Umsetzungen namentlich bei der einseitigen Ernährung mit einem bestimmten Nahrungsstoffe, z. B. den sauerstoffarmen Fetten oder umgekehrt den sauerstoffreichen Kohlehydraten zum Ausdruck kommen. Man könnte, wie wir vorausgreifend bemerken wollen, den Zuckerkranken als ein Beispiel dafür anführen, daß ein Organ mit den verschiedenartigsten Nahrungsstoffen seine Arbeit verrichten kann, denn der Zuckerkranke leistet z. B. Muskelarbeit, obgleich er ganz offenbar je nach der Schwere seiner Krankheit den größten Teil der wesentlichsten Quelle derselben, die Kohlehydrate, nicht verwenden kann. Für ihn kommen diese als Energiequelle fast gar nicht in Betracht. Offenbar muß der Diabetiker somit auf Kosten anderer Nahrungsstoffe seine Muskelarbeit verrichten. Diesen Beweis können wir nicht als vollwertig anerkennen, denn gerade die an Zuckerkranken gesammelten Beobachtungen zwingen uns, wie schon betont, zu der Annahme, daß Zucker aus den beiden anderen organischen Nahrungsstoffen, dem Eiweiß und dem Fette, hervorgeht. Warum bildet der Zuckerkranke aus diesen Zucker? Warum verwertet er diese Stoffe nicht einfach nach ihrem Kalorienwerte? Weshalb führt er die unendlich komplizierten, uns zum Teil chemisch kaum verständlichen Umsetzungen durch? Doch gewiß nicht, um noch mehr Zucker ausscheiden zu können. Diese Umwandlungen müssen einen tieferen Grund haben. Wird hier ein normalerweise sich vollziehender Prozeß infolge der mangelhaften Verwendung der gebildeten Stoffe klargelegt, oder ist diese Zuckerbildung aus Fett und Eiweiß auf eine Störung des gesamten Stoffwechsels zurückzuführen? Dies sind Rätsel, deren Lösung noch in weiter Ferne liegt. Jedenfalls, und das soll hier nochmals hervorgehoben werden, drängt sich nirgends wie gerade hier die Frage auf, ob nicht doch zu bestimmten Zwecken auch normalerweise nur bestimmte Atomgruppierungen Verwendung finden können. Nichts ist aussichtsvoller für die ganze biologische Forschung, als die Verfolgung derartiger scheinbarer Unklarheiten und Widersprüche. Sie müssen zu neuen Fragestellungen und neuen Ergebnissen führen. Auf der einen Seite haben wir die Tatsache, daß in großen Mengen Zucker aus Fett und Eiweißstoffen hervorgeht und auf der anderen Seite zahlreiche exakte Belege, welche es uns unwahrscheinlich machen, daß derartige Umwandlungen zur Ausführung einer bestimmten Arbeit beim normalen Stoffwechsel im allgemeinen notwendig sind.

Lassen wir vorläufig die Bedeutung der organischen Nahrungsstoffe als Bausteine für abgenutzte oder neu entstehende Zellen außer Betracht, so bleibt als ihre wesentlichste Funktion ihre Rolle als Kraftquelle. Mit den genannten Nahrungsstoffen wird dem tierischen Organismus chemische Energie zugeführt. Mit deren Umsetzung leistet er mechanische Arbeit. Nur ein Teil der Spannkräfte wird in dieser Richtung verwertet. Ein Teil, und zwar ein sehr beträchtlicher, wird in Wärme umgesetzt. Die

tierische Zelle kann diese Kraftquellen auf zwei Arten ausnutzen, einmal durch Spaltung und dann durch Oxydation. Mit ersterer wird er stets nur einen Teil der Spannkräfte in lebendige Kraft umsetzen, erst die Oxydation leistet Gewähr für eine vollständige Ausnutzung der gebotenen Energie. Nun enthalten die verschiedenen organischen Nahrungsstoffe (Kohlehydrate, Fett, Eiweiß) verschiedene Energievorräte, d. h. sie haben einen verschiedenen Brennwert. Der Energieinhalt der Nahrungsstoffe läßt sich durch die Wärmemenge, die sie bei ihrer Verbrennung liefern, feststellen. Sie wird ganz allgemein in Kalorien ausgedrückt, und zwar versteht man unter einer kleinen Kalorie diejenige Wärmemenge, welche zum Erwärmen von 1 *g* Wasser von 0° auf 1° erforderlich ist. Mit einer großen Kalorie drückt man diejenige Wärmemenge aus, welche zur Erwärmung von 1 *kg* Wasser um 1° C notwendig ist. Wir werden im folgenden die Wärmewerte der einzelnen Nahrungsstoffe stets in großen Kalorien anführen.

Bei vollständiger Verbrennung der einzelnen Nahrungsstoffe bis zu den höchsten Oxydationsprodukten in der kalorimetrischen Bombe sind folgende Werte erhalten worden:

Für	Kaseïn	5·86	Kalorien
„	Eieralbumin	5·74	„
„	Konglutin	5·48	„
„	Eiweißstoffe (Mittelzahl)	5·71	„
„	tierisches Gewebefett	9·50	„
„	Butterfett	9·23	„
„	Rohrzucker	3·96	„
„	Milchzucker	3·95	„
„	Glukose	3·74	„
„	Stärkemehl	4·19	„

Diese Zahlen entsprechen für die Kohlehydrate und Fette genau den Wärme- resp. Energiemengen, die durch die Verbrennung dieser Stoffe im tierischen Organismus tatsächlich frei werden. Auch die tierische Zelle verbrennt die Kohlehydrate und Fette bis zu Kohlensäure und Wasser. Für die Fette werden als physiologischer Wärmewert allgemein 9·3 Kalorien in Rechnung gesetzt und für die Kohlehydrate 4·1 Kalorien für je 1 *g* Substanz. Für das Eiweiß hingegen gelten die obigen Werte nicht. Die tierische Zelle nutzt die Spannkräfte des Eiweiß nicht vollkommen aus. Ein Teil der im Eiweiß zugeführten Energie geht stets verloren, und zwar hauptsächlich in Form von Harnstoff. Eine genaue Bestimmung des physiologischen Wärmewertes des Eiweiß verdanken wir *Rubner*.[1]) Er fütterte

[1]) *Max Rubner:* Kalorimetrische Untersuchungen I. Zeitschr. f. Biol. **21**. 250. 1885 und II. Ebenda. **21**. 337. 1885. — *Berthelot* et *Vielle:* Chaleur de combustion et de formation des sucres, hydrates de carbon et alcools polyatomiques congénères. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **102**. 1284. 1886. — *Berthelot* et *Recoura:* Sur la bombe calorimétrique et de la mésure des chaleurs de combustions. Ebenda.

einen Hund ausschließlich mit gewaschenem Fleisch, dessen Verbrennungswärme genau bestimmt war. Von diesem Werte zog er die Verbrennungswärme des Harns und des Kotes und die zur Quellung der Eiweißstoffe und zur Lösung des Harnstoffs erforderliche Wärmemenge ab. In gleicher Weise bestimmte *Rubner* die Verbrennungswärme des im Körper des Kaninchens beim Hungern zersetzten Eiweißes. Er fand für je 1 *g* Eiweiß als physiologischen Verbrennungswert folgende Zahlen:

1 *g* Trockensubstanz	Kalorien
Eiweiß aus Fleisch	4·4
Muskel	4·0
Eiweiß beim Hungern	3·8

Die physiologische Verbrennungswärme der verschiedenen Eiweißstoffe ist nicht genau dieselbe. Als Normalzahlen werden für animalisches Eiweiß 4·23 Kalorien, für vegetabilisches Eiweiß 3·99 Kalorien angegeben und als Mittelzahl 4·1 Kalorien.

Bevor wir auf die Erörterung der Bedeutung dieser Zahlen eingehen, tritt an uns die wichtige Frage heran, ob für den tierischen Organismus das Gesetz der Erhaltung der Energie[1]) im ganzen Umfange gültig ist. Wir haben gesehen, daß die Pflanze mit Hilfe der lebendigen Kraft des Sonnenlichtes aus Wasser und Kohlensäure Sauerstoff frei macht. Sie verbraucht lebendige Kraft und erzeugt Spannkraft.[2]) Der umgekehrte Prozeß vollzieht sich im tierischen Organismus. In ihm vereinigt sich der Sauerstoff wieder mit den von der Pflanze erzeugten sauerstoffarmen Verbindungen, und als Endprodukte entstehen wieder Kohlensäure und Wasser — wenigstens, wie oben angeführt, aus den Fetten und Kohlehydraten. Dadurch wird Spannkraft verbraucht und lebendige Kraft erzeugt. Diese kommt teils als Wärme, teils als mechanische Arbeit zum Vorschein. Wir dürfen erwarten, daß die Summe der in der Nahrung zugeführten Energiemengen und die vom tierischen Organismus produzierten Energiemengen einander genau äquivalent sind.

Der erste Versuch nach dieser Richtung ist bereits von *Lavoisier*[3]) im Jahre 1780 mit allerdings noch recht primitiven Mitteln ausgeführt

---

104. 875. 1887; und Chaleurs de combustion. Ebenda. **104**. 1571. 1887. — *Berthelot* et *André:* Sur les chaleurs de formation et de combustion de divers principes azotés dérivés des matières albuminoides. Ebenda. **110**. 884. 1890. — Chaleurs de combustion des principaux composés azotés contenus dans les êtres vivants et son rôle dans la production de la chaleur. Ebenda. **110**. 925. 1890. — *F. Stohmann:* Über den Nährwert der Bestandteile der Nahrungsmittel. Zeitschr. f. Biologie. **31**. 364. 1895.

[1]) Vgl. *Robert Mayer:* Die Mechanik der Wärme. Stuttgart 1867 (2. Aufl. 1874). — Die Erhaltung der Energie. Berlin 1889.

[2]) Es gilt dies, wie wir bereits wiederholt hervorgehoben haben, nur für die Haupttätigkeit der chromophyllhaltigen Teile der Pflanzen. Auch sie verbrauchen Sauerstoff und geben Kohlensäure ab. (Vgl. Vorlesung IV.)

[3]) *Lavoisier* et *de la Place:* Mémoires de l'Acad. royale des sciences. S. 355. 1780.

worden. Ebensowenig wie er konnten die beiden Forscher *Despretz*[1]) und *Dulong*[2]) einen vollgültigen Beweis für die geforderte Übereinstimmung der zugeführten und produzierten Energiemenge liefern. Das Verdienst, den ersten exakten Beweis nach dieser Richtung erbracht zu haben, gebührt *Max Rubner*.[3]) In neuerer Zeit hat *W. O. Atwater*[4]) diese Versuche unter Ausschaltung aller Fehlerquellen wiederholt. *Atwater* verglich die Menge der potentiellen Energie in den tatsächlich im Körper oxydierten Stoffen mit der Menge der von diesen abgegebenen kinetischen Energie. Diese kommt einesteils nur in Form von Wärme zur Beobachtung — in den Ruheversuchen — und anderenteils in Form von Wärme und als mechanische Arbeit, Muskelarbeit, in den Arbeitsexperimenten. Auch letztere wurde als Wärme gemessen und berechnet. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Resultate dieser Versuche, auf deren experimentelle Ausführung wir an anderer Stelle eingehen werden.[5])

Wie die vorliegenden Zahlen (vergl. S. 363) mit überraschender Exaktheit zeigen, gilt auch für den tierischen Organismus das Gesetz der Erhaltung der Energie in seinem ganzen Umfange. Eine so gute Übereinstimmung zwischen der Summe der dem Körper zugeführten Energiemengen und der durch deren Verbrennung in diesem erzeugten Energie war nur durch die Ausdehnung der Versuche auf einen so großen Zeitraum erreichbar.

Wir kommen nach dieser Feststellung zu der wichtigen Frage, ob die mit den einzelnen Nahrungsstoffen dem tierischen Organismus zugeführten chemischen Spannkräfte gleichwertig sind oder mit anderen Worten, ob es gleichgültig ist, in welcher Form dem tierischen Organismus die chemische Energie zugeführt wird. Durch eingehende Untersuchungen hat in der Tat *Max Rubner*[6]) gezeigt, daß die verschiedenen organischen Nahrungsstoffe einander in Gewichtsmengen vertreten können, welche nahezu gleich großen Wärmemengen entsprechen. Diese Tatsachen bilden den Inhalt des G e s e t z e s d e r I s o d y n a m i e. Wir können auf Grund dieses Gesetzes jeden Nahrungsstoff auf eine einheitliche Grundlage zurückführen und ihn nach seinem Kalorienwerte einschätzen. So sind z. B. 100 *g* Fett gleichwertig oder isodynam mit (vgl. S. 364):

---

[1]) *Despretz:* Recherches expérimentales sur les causes de la chaleur animale. Paris 1824 und Ann. de chim. et de physique. **27**. 337. 1824.

[2]) *Dulong:* Mémoire sur la chaleur animale. Ann. d. chim. et de physique (3). **1**. 440. 1841.

[3]) *Max Rubner:* Die Quelle der tierischen Wärme. Zeitschr. f. Biol. **30**. 73. 1894.

[4]) *W. O. Atwater:* Neue Versuche über Stoff- und Kraftwechsel im menschlichen Körper. Ergebnisse der Physiologie. (Spiro Asher). Jg. III. 1. Abt. S. 497. 1904.

[5]) Vgl. Vorlesung XXVII.

[6]) Es sei ganz besonders auf das umfassende Werk von *Max Rubner:* Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung, Franz Deuticke, Leipzig und Wien, 1902, hingewiesen.

Vergleich zwischen der Einnahme und Ausgabe der Energie in 45 Stoffwechselversuchen, 143 Experimentiertage umfassend. Tagesdurchschnittsmengen.

Art des Experimentes	Anzahl der Experimentiertage	Netto-Einnahme (potentielle Energie des im Körper oxydierten Stoffes)	Netto-Ausgabe (kinetische Energie vom Körper abgegeben)	Unterschied (in Ausdrücken der Netto-Einnahme)	
		Kalorien		Kalorien	Prozent
Gewöhnliche Kost.					
Ruheexperimente:					
7 Experimente mit E. O.	25	2268	2259	— 9	—0·4
1 Experiment mit A. W. S.	3	2304	2279	—25	—1·1
3 Experimente mit J. F. S.	9	2118	2136	+18	+0·8
1 Experiment mit J. C. W.	4	2357	2397	+40	+1·7
Durchschnitt dieser 12 Experimente	41	2246	2246	0	0
Arbeitsexperimente:					
2 Experimente mit E. O.	8	3865	3829	— 36	—0·9
4 „ „ J. F. S.	12	3539	3540	+ 1	0
14 „ „ J. C. W.	46	5120	5120	0	0
Durchschnitt aus diesen 20 Experimenten . .	66	4682	4676	— 6	—·01
Durchschnitt aus allen Ruhe- und Arbeitsexperimenten mit gewöhnlicher Kost	107	3748	3745	— 3	—0·1
Besondere Kost.					
Ruheexperimente:					
6 Experimente mit E. O.	17	2313	2319	+ 6	+0·3
3 „ „ A. W. S.	6	2308	2356	+48	+2·1
1 Experiment mit J. F. S.	3	2124	2123	— 1	0
Durchschnitt aus diesen 10 Experimenten . .	26	2290	2305	+15	+0·7
Arbeitsexperimente:					
1 Experiment mit E. O.	4	3922	3928	+ 6	+0·2
2 Experimente mit J. F. S.	6	3583	3552	—31	—0·9
Durchschnitt dieser 3 Experimente	10	3719	3702	—17	—0·5
Durchschnitt aller Ruhe- und Arbeitsexperimente mit besonderer Kost	36	2687	2695	+ 8	+0·3
Durchschnitt aller ausgeführten Experimente	143	3481	3481	0	0

	Nach Tierversuchen	Nach der Verbrennungswärme
Syntonin	225	213
Muskelfleisch (trocken)	243	235
Stärke	232	229
Rohrzucker	234	235
Traubenzucker	256	255

Streng genommen gilt das Gesetz der Isodynamie nur für die Fette und Kohlehydrate. Es versagt bei den Eiweißstoffen. Diese sind für den tierischen Organismus bis zu einem gewissen Grade völlig unentbehrlich. Es ist wohl möglich, z. B. einen Hund mit Eiweiß allein lange Zeit am Leben zu erhalten, d. h. das Eiweiß selbst kann den Kohlehydraten und Fetten gegenüber als isodynam bezeichnet werden. Es gelingt jedoch, wie wir später noch eingehender sehen werden, nicht, ein Tier ausschließlich mit Fett und Kohlehydraten zu ernähren, auch wenn die zugeführte Kalorienzahl noch so hoch gewählt wird. Mit dem Fehlen der Eiweißkörper beginnt der Hungerstoffwechsel, d. h. der Organismus zehrt von seinem Körpereiweiß, für das er keinen Ersatz hat.

Wir können durch Stoffwechseluntersuchungen feststellen, mit wieviel Nahrung ein bestimmter Organismus auskommt, und wiederum diesen Bedarf in Form von Kalorien zum Ausdruck bringen. Wir werden später auf diese Verhältnisse näher eingehen. Es sei hier nur hervorgehoben, daß die präzise Formulierung des gesamten Stoffwechsels, wie sie durch die ausschließliche Betrachtung der Nahrungsstoffe als Brennmaterial zum Ausdruck gekommen ist, von so großer Tragweite und von so hohem Werte sie für die ganze Auffassung des Stoffwechsels auch ist, unter keinen Umständen diesen in seiner ganzen Bedeutung vollständig umfaßt. Die Kalorienlehre gibt uns nur das Skelett des gesamten Stoffumsatzes wieder, die groben Umrisse. In letzter Linie muß der gesamte Stoffwechsel auf den der einzelnen Zellen zurückgeführt werden. Nicht die zugeführten Nahrungsstoffe als solche bestimmen im allgemeinen den Stoffumsatz, sondern die Zellen selbst. Natürlich bedürfen diese einer bestimmten Energiemenge. Wir werden später sehen, daß der Stoffwechsel ein individuell verschiedener ist, und daß der Stoffverbrauch sich in vielen Beziehungen sehr nach der Funktionstüchtigkeit der einzelnen Organe richtet. Dieselbe Arbeit — z. B. eine bestimmte Muskelarbeit — wird zum erstenmal ausgeführt eines größeren Aufwandes von Energie bedürfen, als bei ihrer Wiederholung. Durch Übung adaptiert sich der Organismus an die an ihn gestellten Anforderungen. Er lernt sie mit weniger Energieverbrauch möglichst zweckmäßig ausführen. Es sei dieser Umstand schon an dieser Stelle ausdrücklich hervorgehoben, um zu zeigen, daß Stoffwechselversuche und besonders Versuche über den Energiebedarf bei bestimmten Arbeitsleistungen unter keinen Umständen ein wahres Bild geben können, wenn sie nicht über einen größeren Zeitraum fortgesetzt werden. Erst dann werden die Schwankungen und Unregelmäßig-

keiten der einzelnen Tagesperioden ausgeglichen, und nur auf diese Weise werden Werte erhalten, welche sich mit anderen, unter wechselnden Bedingungen gewonnenen Befunden vergleichen lassen. Wir nehmen praktisch auch, wie wir später sehen werden, nicht Fette, Kohlehydrate und Eiweißstoffe einzeln auf, sondern in den von der Natur im Fleisch und den Vegetabilien uns dargebotenen Gemischen. Sehr eindringlich wird die Betonung, daß praktisch eine einseitige Hervorhebung der Kalorienwerte untunlich ist, durch den bedeutungsvollen Nachweis, daß die gesamte Arbeit der Verdauungsdrüsen und damit die Verdauung in hohem Maße von der Art der zugeführten Nahrungsstoffe abhängig ist. Erst durch Verknüpfung der uns durch die Untersuchungen des Energieumsatzes gebotenen Erfahrungen mit denen der beim Studium der Zellarbeit gewonnenen erhalten wir einen vollen Überblick über den gesamten Stoffwechsel.

Hier interessieren uns nun in erster Linie die Fragen, in welchen Beziehungen die Nahrungsstoffe zueinander stehen, und welche Beweise wir haben, daß tatsächlich bestimmte Organe mit allen drei Nahrungsstoffen bestimmte Funktionen ausführen können. Wenden wir uns zunächst zu der letzteren Frage. Wir haben bereits bei der Besprechung der Kohlehydrate aus zahlreichen Versuchsergebnissen den Schluß gezogen, daß sie eine hervorragend wichtige Quelle der Muskelarbeit darstellen. Es fragt sich nun, ob die Muskeln ihre Leistungen auch mit den beiden anderen Vertretern der organischen Nahrungsstoffe, den Fetten und dem Eiweiß, vollführen können.

Daß Eiweiß eine Quelle der Muskelkraft sein kann, hat *Pflüger*[1]) bewiesen. Er ernährte eine Dogge während mehr als 7 Monaten ausschließlich mit Fleisch, das nur geringe Mengen von Fett und Kohlehydraten enthielt. Diese würden nicht einmal für die Herzarbeit ausgereicht haben. *Pflüger* ließ das Versuchstier außerdem noch in längeren Perioden schwere Arbeit leisten. Der Hund mußte somit die volle Muskelarbeit einzig auf Kosten des Eiweiß leisten, d. h. das Eiweiß kann auch als Quelle der Muskelkraft dienen. Unter gewöhnlichen Verhältnissen, d. h. bei gemischter Kost wird die Muskelzelle in erster Linie die Kohlehydrate als Energiequelle benutzen und erst wenn diese versagt, zu Eiweiß greifen.

Eine viel umstrittene Frage ist die Verwertung der Fette als Quelle der Muskelkraft. *Chauveau*[2]) vertritt u. a. den Standpunkt, daß Fett als solches von der Muskelzelle in keinem Falle als Energiequelle für ihre Arbeitsleistung verwertet werden kann. Es muß in jedem Falle das Fett zunächst in Zucker übergeführt werden. Erst dann ist es für die Muskelzelle nutzbar. Nach dieser Annahme könnte der Wert der Fettstoffe für die Produktion der Muskelkraft nicht größer sein, als das aus ihnen darstellbare Quantum von Kohlehydraten. Nun ist 1 *g* Fett 2·56 *g* Dextrose isodynam, wenn man die Wärmeeinheiten dieser beiden Stoffe zugrunde legt.

---

[1]) *Eduard Pflüger:* l. c. *Pflügers* Archiv. **50**. 98. 330. 396. 1891.

[2]) *A. Chauveau:* Vgl. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **121**. S. 26, 91. 1895; ebenda. **122**. S. 429, 504, 1098, 1163, 1169, 1244, 1303. 1896; ebenda. **123**. 151, 283. 1897.

Nimmt man an, daß die Fettstoffe vor ihrer Verwendung in Kohlehydrate übergehen müssen, so entspricht, falls man sich vorstellt, daß die Fette durch direkte Oxydation in Zucker umgewandelt werden, 1 *g* Fett 1·6 *g* Kohlehydrat. Man könnte erwarten, daß man durch den direkten Versuch entscheiden kann, wieviel potentielle Energie des Fettes der Körper in Muskelkraft umwandeln kann. Dies ist nach unseren jetzigen Kenntnissen in einwandfreier Weise nicht möglich. Wenn wir ein Gemisch von Eiweiß, Fett und Kohlehydraten verabreichen, dessen Kalorienwert wir genau kennen, so können wir nicht entscheiden, mit welchem Teil der Energie der tierische Organismus seine einzelnen Funktionen ausführt. Wir wissen nicht, ob bei der Darreichung einer gemischten Kost eine solche Auslese überhaupt stattfindet, oder ob nicht vielmehr dem Organismus einfach die gesamte zugeführte Energie als solche für alle seine Funktionen zu Gebote steht. Wie *Atwater*[1]) mit Recht hervorhebt, stört auch der Umstand, daß wir vorläufig kein Mittel besitzen, die innere und äußere Muskelarbeit getrennt zu betrachten. Vor allem ist auch zu bedenken, daß in jedem Fall nur ein Teil der gesamten, zur Verrichtung der Arbeit aufgewandten Energie als solche zum Ausdruck kommt. Ein großer Teil setzt sich in Wärme um. Wir können indirekt einen Einblick in den Wert der Fettstoffe als Quelle der Muskelarbeit erhalten, wenn wir die Bedingungen der Experimente so schaffen, daß eine sparsame Verwendung der verwertbaren Energie gesichert wird. Wird dem Körper in der Nahrung nur soviel oder etwas weniger Energie geboten, als er unbedingt notwendig hat, so darf man erwarten, daß er die Energie jedes einzelnen und aller verbrannten Stoffe auf die ökonomischste Weise ausnutzt. *Atwater* hat derartige Versuche ausgeführt. Besonderer Wert ist darauf zu legen, daß speziell das Eiweiß in der Nahrung möglichst zurücktritt, um so die beiden zu vergleichenden Stoffe, die Kohlehydrate und Fette, mehr zur Geltung zu bringen. *Atwater* wählte deshalb als Kost für schwere Muskelarbeit ungefähr dieselbe Menge Proteïn, welche bei einem vorausgehenden Ruheexperiment zum Stickstoffgleichgewicht ausgereicht hatte. Dieses Eiweiß mit geringen Mengen von Fett und Kohlehydraten bildete die Ausgangsration für die Arbeitsversuche. Im Hauptversuch wurde einerseits ein beträchtlicher Teil von Fett (Butter, Sahne) und in einem anderen Versuche andrerseits eine gleichwertige Menge von Kohlehydraten (Milchzucker und Rohrzucker) zugesetzt. Im ganzen war die Summe der zugeführten Energie etwas geringer, als der Körper brauchte, d. h. es wurde Körpersubstanz angegriffen. Diese Versuche gestatteten nun, den Wert der Kohlehydrate und Fette nach zwei Richtungen hin als Quelle für die Muskelkraft zu beurteilen. In beiden Versuchen war die in Form von Eiweiß gelieferte und ebenso die gesamte zugeführte nutzbare Energie gleich, nur überwogen in einem Fall die Kohlehydrate, im andern die Fette. Gleich war ferner die verrichtete äußere Arbeit. War nun die Totalenergie,

[1]) *Atwater:* l. c.

welche für die Produktion der bestimmten Arbeitsmenge verbraucht wurde, bei der Fettkost die gleiche wie bei der Kohlehydratkost, so war bewiesen, daß beide Stoffe, die Fette und die Kohlehydrate, denselben Wert als Quelle der Muskelkraft haben. In zweiter Linie mußte die Menge der vom Körper selbst zugesetzten Energie — die Energie der Nahrung reichte, wie angeführt, nicht ganz aus — ein Maß für den Wert der vorwiegenden Fett- resp. der vorwiegenden Kohlehydratnahrung geben. Würde in beiden Fällen gleich viel Körpersubstanz zersetzt, so wäre ein weiterer Anhaltspunkt für die gleiche Bewertung der Kohlehydrate und Fette als Quelle der Muskelarbeit gegeben. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Resultate derartiger, von *Atwater* ausgeführter Experimente:

Relativer Nutzwert von Fetten und Kohlehydraten in der Nahrung zur Leistung von Muskelarbeit.

Name, Art des Experimentes	Dauer	Nutzbare Energie der Nahrung	Energie der äußeren Muskelarbeit	Energie des oxydierten Materials	Energie der gewonnenen (+) oder verlorenen (—) Körperstoffe
	Tage	Kalorien			
Nr. 40 J. C. W. Kohlehydratkost	4	4180	518	5251	—1071
„ 41 „ Fettkost . . .	4	4150	522	5304	—1154
„ 44 „ Kohlehydratkost	4	4602	571	5125	— 523
„ 43 „ Fettkost . . .	4	4496	548	5155	— 659
„ 47 „ Kohlehydratkost	4	4366	562	5173	— 807
„ 46 „ Fettkost . . .	4	4478	551	5193	— 715
„ 53 „ Kohlehydratkost	3	5132	587	5104	+ 28
„ 52 „ Fettkost . . .	3	5120	607	5309	— 189
Durchschnitt aus den 4 Versuchen mit Kohlehydratkost	15	4532	558	5167	— 635
Durchschnitt aus den 4 Versuchen mit Fettkost . . .	15	4524	554	5236	— 712

Diese Versuche zeigen für die Kohlehydrate einen etwas höheren Nutzwert als die Fette. Es ist fraglich, ob wir hier einen konstanten Befund vor uns haben, denn *Atwater* teilt auch Versuche mit, bei denen ein solcher Unterschied nicht bestand. Daß in der Tat die Fette direkt als Quelle der Muskelarbeit in Betracht kommen und nicht erst ein Übergang in Kohlehydrate erforderlich ist, zeigt folgende Überlegung. Nimmt man an, daß die Fette zuerst in Kohlehydrate übergehen, so entsteht durch deren Oxydation zunächst ein Verlust an Kraft. Bei einer derartigen Umwandlung würden 36% der potentiellen Energie des Fettes frei. Nun liefert 1 *g* animalisches Fett zirka 9·50 Kalorien und 1 *g* Rohrzucker 3·96 Kalorien. Bei der Verbrennung im Bombenkalorimeter geben somit 10·53 *g* Fett und 25·25 *g* Zucker je 100 Kalorien. Bei vollständiger Verbrennung müssen im Körper natürlich dieselben Kalorienmengen entstehen. Würden nun nur die Kohlehydrate als Quelle der Muskelkraft in

Betracht kommen, so kämen von den 100 Kalorien der 10·53 *g* Fett 36 in Wegfall. Diese müßten im Körper bei der Umwandlung von Fett in Kohlehydrat frei werden und als Wärme zum Vorschein kommen. Der Wert von 10·53 *g* Fett zu demjenigen von 25·25 *g* Zucker würde sich also wie 64:100 verhalten. Dies ist nun in der Tat nicht der Fall, wie die folgende Tabelle zeigt. In ihr sind aus den oben angeführten Versuchen die relativen Werte der Fett- und Kohlehydratkost verglichen, und zwar einerseits als Kalorien der pro Tag umgesetzten Energie und andrerseits in Ausdrücken des prozentischen Nutzwertes der Fettkost im Vergleich zur Kohlehydratkost und des Fettes selbst im Vergleich zum Kohlehydrat.

Prozentischer Nutzwert von Kraft.

Experiment	Energie von Fettkost verglichen mit Kraft von Kohlehydratkost	Energie von Fett verglichen mit Kraft von Kohlehydrat
	Prozente	
Experiment Nr. 40 und 41	99·2	98·3
„ „ 43 „ 44	96·8	92·8
„ „ 46 „ 47	98·3	96·2
„ „ 52 „ 53	97·9	94·8
Durchschnitt	98·0	95·5

Statt des theoretisch geforderten Verhältnisses von 64:100 ergibt sich somit, daß das Fett sich in den Versuchen zu den Kohlehydraten wie 95·5:100 verhalten hat. Somit ist es, wenn man nicht zu komplizierteren Erklärungen greifen will, als erwiesen anzusehen, daß die mit den Fettstoffen dem Körper zugeführte Energie direkt als Quelle der Muskelkraft Verwendung findet und eine vorhergehende Umwandlung des Fettes in Kohlehydrate nicht stattfindet.

Wenn wir diese Verhältnisse auf den Stoffwechsel des Diabeteskranken übertragen, dann sehen wir erst, wie schwer sein ganzer Energiehaushalt geschädigt sein muß. Bei der schweren Form der Erkrankung verliert der Organismus nicht nur den größten Teil der Energie der Kohlehydrate selbst, sondern außerdem die zur Umwandlung, sei es von Fett, sei es von Eiweiß in Zucker, nötige Energie, und da schließlich auch ein Teil der so hergestellten Kohlehydrate unbenutzt den Körper verlassen, ist der Verlust ein doppelter. Der Umstand, daß der Zuckerkranke, dessen Blut und Gewebe mit Zucker durchtränkt sind, und der durch den großen Verlust an Spannkraft, den er durch das Unvermögen, Zucker zu verbrennen, erleidet, in seinem ganzen Energiehaushalte sowieso schon geschädigt ist, nun erst noch aus anderen Nahrungsstoffen Zucker herstellt, um schließlich auch diesen auszuscheiden, läßt vermuten, daß die Annahme, daß dem Diabetes eine einfache Störung des Kohlehydratstoffwechsels zugrunde liegt, die Krankheit als solche keineswegs genügend erklärt. Bis jetzt ist die ganze Erforschung der Diabetesfrage durch das hervorstechendste Symptom, die Glukosurie, völlig beherrscht worden. Es ist wohl möglich, daß aus diesem Grunde die ganze Krankheit als solche bis jetzt so wenig aufgeklärt ist.

Wir sind absichtlich auf diese Verhältnisse etwas genauer eingegangen, denn wir können keine andere Funktion so exakt verfolgen, als gerade die Muskelarbeit. Alle anderen Organe sind unserer Beobachtung nur indirekt zugänglich. Wir wissen nicht, ob auch sie alle drei Stoffe, die Fette, Kohlehydrate und Eiweißstoffe, in gleicher Weise als Energiequelle benutzen können. In neuerer Zeit hat *O. Cohnheim*[1]) nach dieser Richtung einen Versuch ausgeführt. Er suchte zu entscheiden, ob vielleicht die Verdauungsdrüsen ihren Energiebedarf vorwiegend oder ausschließlich aus Eiweiß decken. Wie wir später sehen werden, gelingt es, die Tätigkeit der Verdauungsdrüsen anzuregen, ohne daß Nahrungsstoffe in den Darmkanal und damit in den Stoffwechsel eingeführt werden. *Cohnheim* legte nach den Methoden von *Pawlow* einem Hunde eine Ösophagus-Fistel an und fütterte ihn nun, nach dem er gehungert hatte. Die vom Versuchstier aufgenommene Speise fiel bei jedem Schluckakt stets durch die Speiseröhrenfistel heraus, so daß in Wirklichkeit dem Hunde keine Nahrung zugeführt wurde. Durch diese „Scheinfütterung" werden nicht allein die Speicheldrüsen zu lebhafter Sekretion angeregt, sondern auch der Magen. Dadurch, daß der saure Magensaft in das Duodenum gelangt, fängt auch die Pankreasdrüse an, Saft zu sezernieren. Durch Bestimmungen des Gehaltes des Urins an Stickstoff an Hungertagen und an Tagen der Scheinfütterung konnte *Cohnheim* feststellen, daß die Tätigkeit der Verdauungsorgane ohne Einfluß auf den Eiweißumsatz ist. Es trat keine Vermehrung der Stickstoffausscheidung auf. Damit ist natürlich nicht ausgeschlossen, daß trotzdem die Verdauungsdrüsen mit Eiweiß arbeiten. Es könnte ja sein, daß in demselben Maße als die Verdauungsdrüsen Eiweiß zersetzen, an anderer Stelle des Körpers Eiweiß gespart wird. Eine solche Annahme wird um so plausibler, wenn man bedenkt, daß das Versuchstier hungerte und bekanntlich in diesem Zustande der tierische Organismus so sparsam als möglich mit seinem Bestande umgeht. Andrerseits ist auch die Möglichkeit zuzugeben, daß alle drei Nahrungsstoffe, die Fette, Kohlehydrate und die Eiweißstoffe als Quelle der für die Drüsenarbeit notwendigen Energie herangezogen werden, und daß der Verbrauch speziell an Eiweiß ein so geringer war, daß er im Stickstoffgehalt des Harns für unsere Methoden nicht zum Ausdruck kommt.

Daß auch die Kohlehydrate als Wärmequellen in Betracht kommen, haben wir bereits betont. Es gelingt, Glykogen durch einfache Abkühlung des Versuchstieres zum Verschwinden zu bringen. Ebenso wird auch das Eiweiß als Wärmequelle dienen.

Jedenfalls beweist die Beobachtung der direkten Verwendung des Fettes als Quelle der Muskelkraft, daß die Nahrungsstoffe in den mannigfachsten Wechselbeziehungen zueinander stehen. Sie vertreten sich einmal dadurch, daß sie direkt ineinander übergeführt werden, und ferner, indem sie einfach nach ihrem Kalorienwerte für einander eintreten. Mit diesen Betrachtungen sind die Beziehungen der einzelnen Nahrungsstoffe zuein-

[1]) *Otto Cohnheim:* Zur Frage des Eiweißumsatzes. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 9. 1905.

ander keineswegs erschöpft. Wir wir bereits gesehen haben, gelingt es, einen Hund lange Zeit mit Fleisch allein am Leben zu erhalten. In diesem Falle muß der Organismus sein ganzes Kalorienbedürfnis aus dem Eiweiß (neben kleinen Mengen von Fett und Kohlehydraten) decken. Ist die verabreichte Fleischmenge zu klein, dann wird das Versuchstier seine Vorräte an Fett und Kohlehydraten angreifen. Es läßt sich nun leicht feststellen, wieviel Fleisch ein bestimmtes Versuchstier braucht, um eben seinen ganzen Energiehaushalt bestreiten zu können. Wird die kleinste Menge magersten Fleisches, welche eben das Stoffwechselgleichgewicht zu erhalten vermag, überschritten, d. h. wird mehr Fleisch verabreicht, so tritt nicht etwa ein Ansatz von Eiweiß auf, sondern es wächst im Gegenteil die Zersetzung der Eiweißstoffe mit ihrer Zufuhr. Es gelingt allerdings durch sehr reichliche und langdauernde Eiweißzufuhr, einen Ansatz zu bewirken, d. h. den Eiweißbestand des Zellmateriales zu heben. Es hat sich jedoch gezeigt, daß der tierische Organismus das Bestreben hat, seinen Eiweißbestand und damit den funktionellen Zustand seiner Zellen auf einem ganz bestimmten Niveau zu halten. Sobald die Eiweißmast aussetzt und wieder zur gewohnten Eiweißnahrung zurückgekehrt wird, so geht der Eiweißansatz bald wieder verloren. Es wird das frühere Gleichgewicht im Haushalte der einzelnen Zellen wieder hergestellt.

Lassen wir ein Versuchstier hungern, so scheidet es fortgesetzt Stickstoff aus, und zwar auch dann, wenn ihm reichlich Fett oder Kohlehydrate oder auch beide zusammen zugeführt werden. Das Eiweiß ist somit in keinem Falle völlig ersetzbar, wohl aber gelingt es, durch Fett den Eiweißzerfall zu verringern. Dieses Fett kann entweder der Nahrung entstammen, oder aber es kann auch das Körperfett selbst die ersparende Wirkung ausüben. Wir können mit Fett und Eiweiß ein neues Stickstoffgleichgewicht herstellen, d. h. wiederum die Menge von Eiweiß festsetzen, welche unbedingt notwendig ist, um den Eiweißbestand des Organismus nicht zu schädigen. Diese Menge von Eiweiß wird viel kleiner sein als die bei ausschließlicher Eiweißkost notwendige. Geben wir einem Versuchstiere eine bestimmte Menge Fleisch und Fett, so wird es uns gelingen, durch Erhöhung des Fettzusatzes zur Fleischnahrung den Eiweißbedarf mehr und mehr herabzudrücken. Schließlich werden wir zu einer Grenze kommen, bei deren Überschreitung sofort Körpereiweiß angegriffen wird. Diese Grenze ist nun bei einem und demselben Versuchstiere zu verschiedenen Zeiten eine verschiedene und für jeden Organismus abhängig von seinem Körperzustand und vor allem von seinem momentanen Fettbestand. Ein fettes Tier wird mit einer kleineren Fettmenge mehr Eiweiß sparen können als ein mageres, denn ersteres kann von seinem Körperfette zusetzen. Andrerseits haben wir in der Fettzufuhr ein Mittel an der Hand, Eiweißansatz zu bewirken. Es gelingt nicht nur mit Fett, Eiweiß zu sparen, sondern auch mit Kohlehydraten. Auch durch sie kann bei genügender Eiweißzufuhr der Eiweißbestand des Körpers vermehrt werden. *Voit*[1]), der nach dieser Richtung Versuche anstellte, kam zu dem Resultate, daß Fett und Kohlehydrate in ihrer Wirkung auf den Eiweißansatz sich nicht gleich-

[1]) *Carl Voit: Hermanns* Handbuch der Physiologie. 6. 143. 1881.

wertig sind. Die Ersparung von Eiweiß durch Kohlehydrate ist größer als durch Fette, wie dies die folgende Tabelle zeigt.

Nahrung				Fleisch	Gewinn (+) Verlust (—)
Fleisch	Fett	Kohlehydrate Stärke	Kohlehydrate Zucker	Umgesetzt an Körpereiweiß	an Körpereiweiß
500	250	—	—	558	— 58
500	—	—	300	466	+ 34
500	—	—	200	505	— 5
800	—	250	—	745	+ 55
800	200	—	—	773	+ 27
2000	—	200—300	—	1792	+ 208
2000	250	—	—	1883	+ 117

In neuerer Zeit hat *Atwater*[1]) den Nutzwert der Kohlehydrate und Fette als Ersparer von Eiweiß genau festgestellt. Die Ausführung der Versuche über den Eiweißansatz wird dadurch sehr erleichtert, daß die Proteïne durch den Gehalt an Stickstoff ausgezeichnet sind. Durch die Vergleichung des Stickstoffgehaltes der Nahrung mit demjenigen des Urins erhalten wir einen Überblick über die Größe des abgebauten Eiweiß. Der Stickstoffgehalt der Exkremente belehrt uns im wesentlichen über den nicht resorbierten Teil der Eiweißstoffe. Wir sprechen von einem Stickstoffgleichgewicht, wenn die eingeführte Stickstoffmenge der Summe aus dem Stickstoffgehalt des Urins und der Exkremente entspricht. Ist letztere größer als die Stickstoffzufuhr, so ist Körpereiweiß abgebaut worden. Ist umgekehrt die Stickstoffausfuhr kleiner als die Zufuhr, dann ist der Schluß berechtigt, daß Eiweiß angesetzt worden ist.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über einen Teil der von *Atwater* durchgeführten Versuche:

Art des Experimentes	Name	Nummer des Experimentes	Dauer — Tage	Nutzbare Kraft der Nahrung (Kalorien)	Kraft der äußeren Muskelarbeit (Kalorien)	Stickstoff in der Nahrung (Gramm)	Stickstoff in den Exkrementen (Gramm)	Stickstoff im Urin (Gramm)	Stickstoff Gewinn + Verlust − (Gramm)
Arbeitsexperimente: Kohlehydrate	J.C.W.	40	4	4180	518	17·1	2·2	17·1	— 2·2
„ Fett . . .	„	41	4	4150	522	16·9	1·5	20·3	— 4·9
„ Kohlehydrate	„	44	4	4602	571	17·8	2·6	17·3	— 2·1
„ Fett . . .	„	43	4	4496	548	17·1	2·0	19·1	— 4·0
„ Kohlehydrate	„	47	4	4366	562	17·4	2·7	16·3	— 1·6
„ Fett . . .	„	46	4	4478	551	17·0	1·8	16·1	— 0·9
„ Kohlehydrate	„	53	3	5132	587	17·9	2·3	15·4	+ 0·2
„ Fett . . .	„	52	3	5120	607	17·7	1·6	16·4	— 0·3
Durchschnitt der Versuche mit Kohlehydraten	—	—	15	4532	558	17·5	2·5	16·6	— 1·5
Durchschnitt der Versuche mit Fett	—	—	15	4524	554	17·1	1·7	18·1	— 2·7

[1]) l. c.

Aus diesen Versuchen geht in Übereinstimmung mit denen *Voits* hervor, daß die Kohlehydrate den Fetten gegenüber als Eiweißsparer ohne Zweifel unter den gegebenen Versuchsbedingungen im Vorteil sind. Der Umstand, daß bei den Kohlehydrat-Versuchen durchwegs mehr Stickstoff in den Exkrementen sich vorfand als bei den Fettversuchen, findet seine Erklärung in der Art der Ernährung. Es war bei ersteren Versuchen die vegetabilische Nahrung vorherrschend, in letzteren die animalische. Wir werden später sehen, daß die Ausnutzung des in vegetabilischer Form dargereichten Eiweiß geringer ist, als die des in Form von Fleisch verabreichten Proteïns. Wenn wir von dem Stickstoff der Nahrung den Stickstoff der Exkremente abziehen, so erhalten wir die Summe des Stickstoffs, die dem Organismus tatsächlich zur Benutzung zur Verfügung stand. Setzen wir diese Werte in die obige Tabelle ein, so ergibt sich, daß bei Verabreichung der Kohlehydrate etwas weniger Stickstoff nutzbar war als bei der Zugabe von Fett. Nichtsdestoweniger wurde bei ersterer Ernährung im Harn weniger Stickstoff abgegeben als bei Fettkost. Sehr groß sind die Unterschiede nicht.

Durch diese Versuche bleibt eine Frage unentschieden, d. h. wie verhalten sich Fett und Kohlehydrate als Eiweißsparer, wenn sie zusammen verabreicht werden. Bei den genannten Experimenten handelt es sich um eine einseitige Ernährung bald mit Eiweiß-Fett, bald mit Eiweiß-Kohlehydraten. Unter gewöhnlichen Umständen stehen dem Organismus stets alle drei Nahrungsstoffe Fett, Kohlehydrate und Eiweiß zur Verfügung. Unter diesen Bedingungen hat *Tallquist* [1]) dieses Problem in Angriff genommen. Er verabreichte in der einen Periode 16·08 *g* N, 44 *g* Fett und 466 *g* Kohlehydrate und im Parallelversuch 16·08 *g* N, 146 *g* Fett und 250 *g* Kohlehydrate, d. h. in beiden Fällen dieselbe Kalorienmenge (2867 resp. 2873 Kalorien). In beiden Versuchen wurde fast vollständiges Stickstoffgleichgewicht erreicht. Es scheint, daß unter diesen Versuchsbedingungen Kohlehydrate und Fette in bezug auf ihre eiweißsparende Wirkung einander völlig isodynam sind. *Landergren* [2]) erklärt sich die größere Eiweißersparniß bei ausschließlicher Kohlehydratzufuhr gegenüber der ausschließlichen Fettfütterung durch die Annahme, daß der tierische Organismus stets des Zuckers bedarf, und da nach seiner Vorstellung Fett nicht in Zucker übergehen kann, ein Teil des verfügbaren Eiweiß zur Zuckerbildung verbraucht wird. Dieser Teil des Eiweiß wird bei Kohlehydratzufuhr gespart, und deshalb steht dem Organismus in diesem Falle mehr Eiweiß zu den übrigen Funktionen zur Verfügung. Bei Zufuhr von Fett und Kohlehydraten kann natürlich auch das gesamte Eiweiß als solches vom Organismus verwendet werden. Vorläufig ist diese Erklärung eine Hypothese, d. h. es fehlen ihr die exakten Grundlagen.

Fassen wir die Resultate zusammen, die sich aus den Versuchen über die Beziehungen der Kohlehydrate und Fette auf den Eiweißumsatz er-

[1]) *F. W. Tallquist:* Zur Frage des Einflusses von Fett und Kohlehydrat auf den Eiweißumsatz des Menschen. Archiv f. Hygiene. **41.** 177. 1902.

[2]) *E. Landergren:* Untersuchungen über die Eiweißumsetzung des Menschen. Skand. Arch. f. Physiol. **14.** 112. 1903.

geben, so dürfen wir auch hier mit großer Wahrscheinlichkeit den Schluß ziehen, daß das Gesetz der Isodynamie für diese beiden Nahrungsstoffe unter sich gilt. Beide können in nahezu demselben Maße Eiweiß sparen. Daß bei einseitiger Zufuhr von Kohlehydraten resp. Fetten ein Unterschied zugunsten der Kohlehydrate zu konstatieren ist, läßt uns vermuten, daß diese Isodynamie keine absolute ist, d. h. daß ohne Zweifel die chemische Zusammensetzung der Nahrungsstoffe eine Rolle spielt.

Die Beziehungen zwischen den stickstoffreien Nahrungsstoffen, den Fetten und Kohlehydraten, haben wir zum größten Teil schon erörtert, indem wir feststellten, daß die Muskeln mit Fett ebensogut ihre Arbeit verrichten können als mit Kohlehydraten. Wir kennen auch umgekehrt Versuche, aus denen zweifellos hervorgeht, daß Kohlehydrate Fett ansetzen können, und zwar nach dem Gesetze der Isodynamie. Wird einem Versuchstier jegliche Nahrung entzogen, so zehrt es am eigenen Körper, und zwar greift es neben seinem Eiweißbestand besonders seine Fettdepots an. Ersetzt man die in einem Hungerversuche zersetzte Fettmenge durch dieselbe Menge Nahrungsfett, so tritt ein vollständiger Ersatz ein, d. h. das Versuchstier läßt seine Fettvorräte unberührt. Denselben Effekt kann man nun auch erreichen, wenn statt Fett die isodyname Kohlehydratmenge verabreicht wird. Es geht dies auch aus den folgenden Versuchen von *Atwater* hervor.

Art des Experimentes	Dauer — Tage	Nutzbare Nahrung		Energie der oxydierten Stoffe	Energie der äußeren Muskelarbeit	Gewinn (+) oder Verlust (—) an Körperstoffen			
		Proteïn in Gramm	Kraft			Proteïn	Energie von Proteïn in Kalorien	Fett in Gramm	Energie von Fett in Kalorien
			Kalorien		Gramm				
Nr. 40 J. C. W. Arbeit. Kohlehydrate	4	17·1	4180	5251	518	— 13·6	— 77	—104·2	—994
„ 41 „ „ Fett	4	16·9	4150	5304	522	— 30·6	—173	—102·8	—981
„ 44 „ „ Kohlehydrate	4	17·8	4602	5125	571	— 13·1	— 74	— 47·1	—449
„ 43 „ „ Fett	4	17·1	4416	5155	548	— 25·0	—141	— 54·3	—518
„ 47· „ „ Kohlehydrate	4	17·4	4366	5173	562	— 10·1	— 58	— 78·5	—749
„ 46 „ „ Fett	4	17·0	4478	5193	551	— 5·6	— 32	— 71·6	—683
„ 53 „ „ Kohlehydrate	3	17·9	5132	5104	587	+ 1·3	+ 8	+ 2·1	+ 20
„ 52 „ „ Fett	3	17·7	5120	5309	607	— 2·1	— 12	— 18·6	—177
Durchschnitt der Versuche mit Kohlehydraten	15	17·5	4532	5167	558	— 9·5	— 54	— 60·7	—581
Durchschnitt der Versuche mit Fett	15	17·1	4524	5236	554	— 16·7	— 95	— 64·7	—617

Bald war bei Kohlehydratkost, bald bei Fettkost der Verlust an Körperfett größer. Im Durchschnitt war er geringer bei Kohlehydratkost. Es scheint, daß der Zucker ein besserer Ersparer von Körperfett als Fett selbst ist. Der Unterschied ist jedoch recht gering, und es darf aus diesen

Experimenten wohl geschlossen werden, daß isodyname Mengen von Fett und Kohlehydraten sich auch nach dieser Richtung entsprechen.

Es fragt sich nun, wie sich die Kohlehydrate und Fette bei gleichzeitiger Verfütterung verhalten. Es wäre möglich, daß sie gleichmäßig zerfallen und die freiwerdende Energie je nach dem Bedarf bald für diese, bald für jene Funktion gebraucht würde. Es ist jedoch auch denkbar, daß der eine Stoff rascher verbraucht wird als der andere. Die Entscheidung dieser Frage ist mit Schwierigkeiten verknüpft. Wir können aus dem ausgeschiedenen Stickstoff und Kohlenstoff zunächst das verbrannte Eiweiß bestimmen und in Abzug bringen. In den verbleibenden Rest von Kohlenstoff teilen sich dann die Kohlehydrate und Fette. Eine Entscheidung, welcher Nahrungsstoff vorwiegend an der Bildung dieses Kohlenstoffanteiles (in Form von Kohlensäure) beteiligt ist, ließe sich fällen, wenn der gleichzeitige Verbrauch an Sauerstoff bekannt wäre. Werden ausschließlich Kohlehydrate verbrannt, so verhält sich der aufgenommene Sauerstoff zu der ausgeschiedenen Kohlensäure dem Volumen nach wie 1. Man nennt das Verhältnis von $CO_2 : O_2$ den respiratorischen Quotienten. Bei Fett ist er nur 0·71. Aus Versuchen, die nach dieser Richtung unternommen worden sind, ist geschlossen worden, daß die Kohlehydrate sofort nach der Resorption aus dem Darm angegriffen werden und so Körperfett sparen. Wir dürfen bei der Beurteilung derartiger Versuche nicht vergessen, daß die gezogenen Schlüsse zum größten Teil indirekte sind. Sie sind nicht zwingend. Eine Vergleichung des gesamten Stoffwechsels auf Grund der Ein- und Ausgaben allein muß zu einseitiger Beurteilung führen. Es dürfen die Resultate der physiologisch-chemischen Forschung nicht außer acht gelassen, und über den großzügigen Untersuchungen des Stoffumsatzes die feinere Detailarbeit nicht vergessen werden. Wir haben gesehen, daß der Kohlehydratstoffwechsel in all seinen Phasen ein fein geregelter ist. Der Zucker erscheint nach der Resorption als Glykogen in der Leber abgelagert wieder. Dieses verschwindet nicht so leicht. Es ist außerordentlich schwierig, ein Tier glykogenfrei zu erhalten. Jedenfalls sprechen unsere gesamten Erfahrungen des Kohlehydratumsatzes in den Geweben gegen die Annahme, daß die Kohlehydrate, selbst bei der Arbeit, so rasch nach der Resorption verbrennen. Wir wissen zwar, daß offenbar die Muskeln in erster Linie Kohlehydrate zu ihren Arbeitsleistungen bevorzugen, aber gerade deshalb können wir uns nicht denken, daß der Organismus dieses kostbare Material auf Kosten der Fette verbrennt.

Wenn wir den gesamten Stoffwechsel übersehen, dann tritt uns wiederum einesteils ein Gegensatz zwischen dem Verhalten der Eiweißnahrung und ein gleiches Verhalten andrerseits der Kohlehydrate und Fette entgegen. Wir haben bereits betont, daß die Steigerung der Eiweißmenge der Nahrung stets den Stoffumsatz vermehrt. Dies ist nun bei der Vermehrung der Kohlehydrate oder der Fette entweder gar nicht oder doch nur in geringem Maße der Fall, wie dies der folgende von *Max Rubner* ausgeführte Versuch zeigt.

Tag	Einnahmen				Gesamtstoffwechselkalorien	
	Stickstoff in Gramm	Fett in Gramm	Kohlehydrate in Gramm	In Kalorien	absolut	pro Kilogramm Körpergewicht
2	—	—	—	—	969	40·2
3	56·8	—	—	1513	1072	44·8
4	—	—	—	—	947	39·9
5	—	167	—	1536	963	40·9
6	—	—	—	—	922	39·6
7	—	—	411	1446	982	42·3
8	—	—	—	—	977	42·1

Versuch 2, 4, 6 und 8 sind Hungerversuche. In ihnen beträgt der Stoffwechsel im Durchschnitt 40·4 Kalorien pro Kilogramm Körpergewicht. Die Zufuhr von Eiweiß bewirkt eine Steigerung der Kalorienmenge um 11·9%, die Zufuhr von Fett um 1·2%, von Kohlehydraten um 4·2%. Wie die Zahlen über die zugeführten Kalorienmengen zeigen, waren dieselben in allen drei Versuchen dieselben. Werden derartige Versuche unter Ausschluß von Muskelarbeit ausgeführt, dann tritt der Gegensatz, den die Eiweißnahrung einerseits und die Ernährung mit Fett und Kohlehydraten andrerseits auf den gesamten Stoffumsatz ausübt, noch schärfer hervor.

Wir sind am Schlusse unserer Erörterungen über die Wechselbeziehungen der drei wichtigsten organischen Nahrungsstoffe, des Fettes, der Kohlehydrate und des Eiweiß, angelangt. Es haben sich zwei Arten der Vertretung ergeben. Einmal findet eine chemische Umwandlung des einen Nahrungsstoffes in den anderen statt, und ferner kann der Ersatz ausschließlich nach dem Kalorienwerte der einzelnen Stoffmengen erfolgen, ohne daß eine solche Transformation statthat. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die letztere Art der Vertretung des einen Nahrungsstoffes durch einen anderen für die ganze Ökonomie des Stoffwechsels von höchster Bedeutung ist. Sie gestattet eine möglichst vollständige Ausnutzung der zugeführten Spannkräfte und garantiert eine Aufrechthaltung des gesamten Stoffwechselbetriebes, auch dann, wenn momentan der eine Nahrungsstoff nicht zur Verfügung ist. Einzig das Eiweiß macht eine Ausnahme. Es ist nur zum Teil ersetzbar. Hungert der Organismus, dann sucht er den Eiweißbedarf, der nunmehr aus dem eigenen Vorrat geschöpft wird, durch Verbrennung der vorhandenen Kohlehydrate und Fette möglichst einzudämmen, und so seine Gewebe vor schweren Schädigungen zu bewahren. In dieser Zeit ist noch durch erneute Nahrungszufuhr eine rasche Wiederherstellung des alten Bestandes zu erreichen. Erst wenn der Organismus genötigt ist, den Hauptanteil seines Energiebedarfes aus seinem Eiweißbestand zu entnehmen, geht er seinem Ende entgegen. Es ist von großem Interesse, daß die im Hunger aus den Reserven des Organismus hervorgeholten Stoffe ebenfalls genau ihrem Kalorienwert entsprechend in den Stoffwechsel eintreten. Auch die Körpersubstanzen folgen, sobald sie als Brennmaterial dienen, dem allgemeinen Gesetze der Isodynamie.

Vorlesung XVI.

Anorganische Nahrungsstoffe.

I.

Bedeutung der Nahrungsstoffe im allgemeinen als Baumaterial der Zellen und Gewebe. — Wasser. Salze.

Alle Nahrungsstoffe, welche wir bis jetzt kennen gelernt haben, waren solche, durch die dem tierischen Organismus chemische Spannkräfte zugeführt wurden. Der Begriff Nahrungsstoff ist auch geradezu mit dieser Eigenschaft verknüpft worden. Wir kennen jedoch eine Gruppe von Verbindungen, welche der Organismus nicht entbehren kann, und die er auch stets in seiner Nahrung aufnimmt, durch die er jedoch keine chemische Energie erhält. Es sind dies das Wasser und die Salze. Bis jetzt haben wir die Bedeutung der Nahrungsstoffe nur nach einer Richtung erörtert, nämlich nach ihrem Werte als Quelle von lebendiger Kraft. Wir dürfen jedoch nicht vergessen, daß der tierische Organismus beständig sein Zellenmaterial verbraucht, abnutzt, ja einzelne Zellen ganz abstößt, um sie fortwährend zu regenieren und wieder aufzubauen. Diese Prozesse machen sich in besonders hervorragendem Maße beim wachsenden Organismus geltend. Bei diesem nimmt die Neubildung von Zellen große Dimensionen an. Es wäre jedoch verkehrt, anzunehmen, daß das ausgewachsene Individuum seinen Zellbestand unverändert beibehält. Wir sind vorläufig allerdings nicht imstande, uns einen klaren Begriff über den Stoffumsatz der einzelnen Zellen zu machen. Wir wissen nicht, wie lang das Leben einer bestimmten Zelle dauert, wie lang sie mit demselben Materiale funktionstüchtig bleibt. Nur einige dem Auge direkt sichtbare Prozesse geben Kunde von einem fortwährenden Zerfall und Aufbau. Wir wissen, daß die Haare, Federn, Schuppen einem ständigen Wechsel unterliegen, der je nach der Tierart ganz allmählich und beständig sich vollzieht oder aber als Mauserung bei den Vögeln, als Häutung bei den Reptilien und Amphibien auf einmal in kurzer Zeit erfolgt. Andrerseits sehen wir einen beständigen Wechsel der Epidermiszellen, der Zellen der Schleimhäute. Ebenso wissen wir, daß ein fortwährender Verlust an Material mit der Funktion zahlreicher

Drüsen verknüpft ist. Es sei an die Drüsen der Haut, an die Talg- und Schweißdrüsen erinnert, von denen erstere ein an Fett und fettähnlichen Substanzen reiches Sekret abgeben, ferner an die Sekretion der Speicheldrüsen und all die zahllosen Schleimdrüschen des Respirations- und Verdauungstraktus. Es sei fernerhin auf alle die am Verdauungsprozeß beteiligten Drüsen, angefangen von denen des Magens und der Darmschleimhaut bis zu den großen Verdauungsdrüsen, Pankreas und Leber, hingewiesen. Durch sie alle erleidet der Organismus beständig Verluste an Material. Schließlich braucht der Organismus beständig Salze und Wasser zur Ausfuhr der Schlacken des Stoffwechsels durch die Nieren. Ferner kommt auch die spezifische Aufgabe der einzelnen Zellen und Zellgruppen in Betracht, durch die bestimmte Produkte hervorgebracht werden, welche im Stoffwechsel der Organe irgend eine Rolle spielen, seien es Fermente, seien es sonstige Produkte, wie z. B. das Adrenalin, das seine Entstehung in den Nebennieren nimmt.

Daß außerdem offenbar ein reger Auf- und Abbau sogar in Geweben stattfindet, in denen wir kaum einen regen Stoffwechsel anzunehmen gewohnt sind, das beweist uns das histologische Bild des Knochens, das unverkennbar einen steten Wechsel seines Baumaterials erkennen läßt. Wir wissen ferner aus dem Gebiete der Pathologie, daß der Neuaufbau und die Restitution unter Umständen gewaltige Dimensionen annehmen können. Es sei nur an die Aktivitätshypertrophien erinnert, die auftreten, sobald erhöhte Anforderungen an ein bestimmtes Organ gestellt werden, sei es, daß das eine Organ vikariierend für ein anderes eintreten muß, sei es, daß die Arbeit eines Organs sonstwie gesteigert wird, wie z. B. die des Herzens bei bestimmten Herzfehlern. Andrerseits sehen wir in der Rekonvaleszenz mancher, namentlich fieberhafter Krankheiten, so z. B. nach Typhus, ein ganz gewaltiges Aufleben der gesunkenen Zellenergie. Jede Zelle reißt aus dem Nahrungsstrom Baumaterial an sich, ganz besonders bevorzugt wird das Eiweiß, das in gewissem Sinne den Grad der Funktionstüchtigkeit der Zellen bestimmt. In kurzer Zeit erholt sich der Organismus. Der Eiweißverlust, den der Körper während der Krankheit erlitten hat, wird rasch eingeholt und ersetzt. Das alte Gleichgewicht im Zellenhaushalt stellt sich wieder her. Plötzliche, massenhafte Produktion von Zellmaterial sehen wir bei bestimmten örtlichen Reizen eintreten. So sehen wir nach dem Ort einer Infektion den Organismus massenhaft Leukozyten werfen und schließlich je nach dem Verlauf gewaltige Eitermassen entstehen, durch die dem Organismus kostbares Nahrungs- und Organmaterial beständig entzogen wird. Andrerseits sehen wir den Organismus gewaltige Exsudate liefern, so bei der Pneumonie, durch die ebenfalls große Stoffmengen festgelegt werden. Betrachten wir ferner noch den beständigen Wechsel der roten und weißen Blutkörperchen, den Wechsel der Lymphozyten, so gewinnen wir wohl den Eindruck, daß das Zellmaterial des erwachsenen Organismus nie ruht, sondern in beständigem Flusse sich befindet. Über die quantitativen Verhältnisse des auf diese Weise bewerk-

stelligten Stoffumsatzes wissen wir so gut wie gar nichts. Wir wissen auch nicht, ob dem Zerfall des Zellinhaltes sofort an Ort und Stelle aus denselben Bausteinen ein neuer Aufbau folgt oder aber, ob fortwährend das Nahrungsmaterial herangezogen wird. Wir wissen auch nicht, ob die einzelnen Organe in einem Tauschgeschäfte stehen, ob die eine Zellgruppe die Bruchteile einer anderen verwertet.

Einen Ausblick nach dieser Richtung gestatten die interessanten Beobachtungen von *Fr. Miescher*[1]) an den Lachsen. Diese Fische wandern bekanntlich während ihrer Laichzeit aus dem Meer ins Süßwasser, so auch in den Rhein. Von der Einwanderung des Lachses in die Flüsse bis zur Abgabe der Geschlechtsprodukte nimmt dieser Fisch keine Nahrung auf. Dies war schon *Barfurth*[2]) und *His*[3]) bekannt. *Miescher* berechnet, daß der größte Teil der Lachse 6—9$^1/_2$ Monate im Rhein sich aufhält, ein kleinerer Teil 9$^1/_2$—12 Monate, und einige wenige bleiben sogar bis über 15 Monate. Während dieses ganzen Aufenthaltes im Süßwasser nehmen diese Tiere nichts zu sich. Stets wird ihr Darm leer gefunden, ja, *Miescher* hat auch festgestellt, daß die Verdauungsdrüsen keine wirksamen Säfte abgeben. Betrachtet man den Lachs auf seiner Wanderung, dann sieht man eigentümliche Wandlungen seiner Körperbeschaffenheit und seines gesamten Aussehens sich vollziehen. Der in das Süßwasser einwandernde Lachs ist nicht geschlechtsreif. Seine Geschlechtsorgane sind noch wenig entwickelt. Ausgestattet mit einer kräftigen Rumpfmuskulatur überwindet er alle Strömungen des Rheins, ja sogar die Stromschnellen. Vergleicht man den eben eingewanderten Lachs mit dem kurz vor der Laichzeit befindlichen, dann glaubt man zwei ganz verschiedene Fischarten vor sich zu haben. Der große Rumpfmuskel ist gewaltig zusammengeschrumpft, die Geschlechtsorgane dagegen haben ungeheuer an Masse zugenommen. Beide Prozesse gehen parallel. So sah *Miescher* z. B. das Gewicht der Eierstöcke des Lachs von 0·4 *g* bis auf 15 *g* anwachsen. Gleichzeitig ließ sich ein Sinken der Trockensubstanz und des Eiweißgehaltes des Rumpfmuskels feststellen, wie die folgenden Mittelzahlen zeigen:

	Länge in Millimetern	Körpergewicht in Gramm	Eierstock in Prozenten des Körpergewichtes	Gehalt des Rumpfmuskels an	
				Eiweiß in Prozenten	Trockensubstanz in Prozenten
Mittel Monat März	872	9305	0·061	18·45	33·6
Mittel Juli und August . .	886	8953	4·78	17·5	26·8
Mittel November u. Dezember	879	7428	—	13·2	18·5

Der Eiweißverlust, den der große Rumpfmuskel erleidet, wird offenbar zum Aufbau der Geschlechtsdrüsen — einerseits der Eier, andrer-

[1]) Die histochemischen und physiologischen Arbeiten von *Friedrich Miescher*. Bd. II. F. C. W. Vogel. Leipzig 1897. S. 116 ff.

[2]) *Barfurth: Troschels* Archiv f. Naturgeschichte. Jg. XLI. I. 122. 1875.

[3]) *His:* Untersuchungen über das Ei und die Eientwicklung bei Knochenfischen. Leipzig. S. 24. 1873.

seits der Samenzellen — verwendet. Dies bestätigt auch die direkte Beobachtung. Die mikroskopische Untersuchung der Eierstöcke und der Hoden ergibt die lebhaftesten Wachstums- und Umbildungsprozesse. Andrerseits zeigt der große Rumpfmuskel alle Zeichen einer weitgehenden Auflösung seines aufgespeicherten Materials und sogar des Inhalts seiner Zellen, der Muskelfasern. Sie selbst gehen nicht zugrunde. Sie geben alles her, was sie entbehren können, um sich, sobald der Lachs in das Meer zurückkehrt, wieder zu regenerieren. Der große Rumpfmuskel bestreitet den ganzen Stoffumsatz des hungernden Lachses, während die übrige Muskulatur des Körpers keinerlei Veränderungen zeigt, die auf eine Stoffwanderung hindeuten. In welcher Form der Transport bewerkstelligt wird, ist noch unaufgeklärt. *Miescher* beschreibt das Auftreten von Fetttröpfchenreihen zwischen den Muskelfibrillen. Ihre Menge kann derartig zunehmen, daß die ganze Muskelfaser undurchsichtig wird. Offenbar macht sich hier die Vorbereitung zum Fetttransport bemerkbar. Neben Eiweiß und auch Kohlehydraten müssen vom Muskel auch Phosphate abgegeben werden, welche offenbar namentlich beim Aufbau der Eier zur Bildung von Lecithin verwendet werden. Auch die übrigen Salze und Stoffe, wie Cholesterin und die zum Aufbau der Kerne nötigen Nukleïnsubstanzen müssen dem großen Rumpfmuskel entnommen werden. So sehen wir hier eine Stoffwanderung von gewaltigen Dimensionen vor uns. Unzweifelhaft muß eine Verfolgung dieses interessanten biologischen Experimentes mit den heutigen Methoden uns einen tiefen Einblick in den Umfang der vom tierischen Organismus ausführbaren Synthesen gewähren. Jede Zufuhr von außen ist dem Lachse abgeschnitten. Seine ganzen Geschlechtsprodukte muß er aus dem Materiale der Rumpfmuskulatur sich bilden. Es ist klar, daß eine Vergleichung des Gehaltes des Rumpfmuskels an Lecithin, an Nukleïnsäuren usw. mit demjenigen der Geschlechtsprodukte ein eindeutiges Bild des ganzen Stoffumsatzes und der damit verbundenen chemischen Prozesse geben muß.

Diese Beobachtungen gestatten gewisse Rückschlüsse auf den Stoffwechsel während des Hungers.[1]) Wird einem Tiere jede Nahrungszufuhr unterbunden, dann zehrt der Organismus von seiner eigenen Körpersubstanz. Er scheidet beständig Kohlensäure aus und nimmt Sauerstoff auf, und auch die Zusammensetzung des Harns gibt Kunde einer ununterbrochen fortdauernden Verbrennung, die dem Warmblüter ja nicht allein zur Aufrechterhaltung seiner mechanischen Arbeit, sondern auch zur Festhaltung seiner Körpertemperatur dient. Vergleicht man die Gewichtsverhältnisse der einzelnen Organe eines Hungertieres mit denen eines normal gefütterten, so zeigt es sich, daß diese sich nicht gleichmäßig an der Be-

[1]) *S. M. Lukjanow:* Über den Gehalt der Organe und Gewebe an Wasser und an festen Bestandteilen bei hungernden und durstenden Tauben im Vergleich zu normalen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **13**. 339. 1889. — *C. Voit:* Gewichte der Organe eines wohlgenährten und eines hungernden Hundes. Zeitschr. f. Biologie. **31**. 510. 1894. — *A. Hermann:* Untersuchungen über den Hämoglobingehalt des Blutes bei vollständiger Inanition. *Pflügers* Archiv. **43**. S. 239. 1888.

streitung des Stoffwechsels beteiligt haben. So weisen das Nervensystem und das Herz keine oder nur eine geringe Abnahme ihres Bestandes an organischen und anorganischen Stoffen auf. Offenbar werden diese für die Weiterdauer des Lebens so enorm wichtigen Organe auf Kosten der anderen Gewebe ernährt. Auch hier findet ein fortwährender Transport von Material von den einen zu den anderen Geweben statt. Daß ein Organ, das normalerweise während des Hungers ganz bedeutend an Material verliert, unter Umständen, d. h. dann, wenn seine Funktion für den Haushalt des Organismus von ganz besonderer Wichtigkeit wird, gleichfalls auf Kosten der anderen Organe in voller Tätigkeit erhalten wird, beweist die Beobachtung von *Pflüger*[1]), daß die Leber von Hunden, denen die Pankreasdrüse exstirpiert war, trotz einer lange dauernden Glukosurie, nicht an Gewicht abnahm, während alle anderen Organe — Herz und Nervensystem ausgenommen — bedeutend an Substanz eingebüßt hatten. Nun wissen wir, welche wichtige Rolle die Leber gerade im Kohlehydratstoffwechsel spielt, und können deshalb wohl verstehen, daß ihre Funktion unter den genannten Verhältnissen von ganz besonders hohem Werte ist.

Wie sparsam der tierische Organismus mit dem einmal aufgebauten Materiale umgeht, beweist eine Beobachtung von *E. Pflüger*.[2]) Die Larve der Geburtshelferkröte, Alytes obstetricans, ist gegen Ende Mai ausgewachsen. Sie hat dann eine Länge von 8·1 *cm* erreicht. Von dieser entfallen zirka 3 *cm* auf den eigentlichen Körper und der Rest auf den mächtigen Ruderschwanz. Ist die Larve auf diesem Entwicklungsstadium angelangt, so nimmt sie keine Nahrung mehr auf. Zu gleicher Zeit beginnt der Schwanz einzuschrumpfen. Sein Zellmaterial wird flüssig gemacht und wandert dem eigentlichen Körper zu, aus dem heraus parallel mit der Abnahme des Schwanzes die Vorder- und Hinterbeine heraussprossen. Welch bedeutende Umwandlungen müssen sich vollziehen, bis aus dem im Ruderschwanze aufgestapelten Material die Extremitäten sich voll entwickelt haben! Sobald der Schwanz völlig aufgesaugt ist, beginnt die Nahrungsaufnahme von außen.[3])

Es sollen diese Betrachtungen einen Einblick eröffnen in die Wechselbeziehungen des Stoffumsatzes der verschiedenen Organe zueinander. Es ist unwahrscheinlich, daß die angeführten Beobachtungen vereinzelt stehen.

---

[1]) *Eduard Pflüger:* Ein Beitrag zur Frage nach dem Ursprung des im Pankreasdiabetes ausgeschiedenen Zuckers. *Pflügers* Archiv. **108**. 115. 1905.

[2]) *Eduard Pflüger:* Zur Entwicklungsgeschichte der Geburtshelferkröte (Alytes obstetricans). *Pflügers* Archiv. **29**. 78. 1882; Über einige Gesetze des Eiweißstoffwechsels (mit besonderer Berücksichtigung der Lehre vom sogen. „zirkulierenden Eiweiß"). Ebenda. **54**. 333. (403.) 1893.

[3]) Diese Erscheinung gilt gewiß nicht nur für die Larven der Geburtshelferkröte, sondern ganz allgemein für alle dieses Stadium durchmachenden Amphibienlarven. Die Larven von Rana fusca und von Rana temporaria zeigen wenigstens ein ähnliches Verhalten, nur scheint bei diesen Larven ein gegenseitiges Anfressen der Ruderschwänze vorzukommen. Nutzlos geht jedoch auch hier das Material dieses Organes nicht zugrunde.

Es ist vielmehr anzunehmen, daß auch normalerweise ein solcher Austausch besteht, eine Erscheinung, die zum Teil wenigstens in den Beziehungen des Glykogengehaltes der Muskeln zu dem der Leber ihren Ausdruck findet.

Wenn auch die aufgenommene Nahrung in überwiegendem Maße direkt zur Erzeugung lebendiger Kraft Verwendung findet, so werden doch fortwährend je nach dem Bedarf bestimmte Mengen von Eiweiß, von Kohlehydraten, Fetten, von Lecithin, Cholesterin, Nukleïnsubstanzen usw. zum Zellaufbau und -ausbau herangezogen. Wir können sicher auch bei diesen Stoffen den Begriff Nahrungsstoff damit nicht erschöpfen, daß wir sie nur als Quelle von lebendiger Kraft bezeichnen. Es muß die Funktion, als Zellmaterial zu dienen, miteingeschlossen werden. Wie schon betont, fällt beim Wasser und den Salzen, die wir doch unbedingt als Nahrungsstoffe bezeichnen müssen, die erstere Funktion weg, denn beide führen dem Organismus keine chemischen Spannkräfte zu. Nun wissen wir, daß der tierische Organismus mit der Nahrung stets beträchtliche Mengen an Salzen aufnimmt. Andrerseits ist uns bekannt, daß der Organismus beständig mit dem Harn und auch mit dem Schweiß Salze verliert. Diese Verluste müssen natürlich ersetzt werden. Für die Salze erscheint a priori ein solcher Ersatz in großem Umfange nicht unbedingt nötig. Gerade bei ihnen können wir uns leicht vorstellen, daß die beim Zerfall von Zellmaterial frei werdenden Salze von neuem zum Aufbau Verwendung finden können. Beim Wasser liegen die Verhältnisse ganz anders. Der Organismus braucht es zu mannigfachen Vorgängen. Seine Bedeutung erhellt schon aus dem Umstande, daß $^2/_3$ des tierischen Organismus aus Wasser bestehen. Jede Zelle muß Wasser enthalten. Es bildet eine der Grundbedingungen einer bestimmten physikalischen Beschaffenheit der Zelle. Das Wasser ist unbedingt notwendig als Lösungsmittel zahlreicher Verbindungen. Es vermittelt auch zahlreiche Reaktionen und ist beim Aufbau und Abbau zahlreicher Stoffe beteiligt. Es führt unmittelbar die Nahrungsstoffe, sei es im Blut, der Lymphe, sei es durch die feinsten Gewebsspalten der Zelle selbst zu, und umgekehrt vermittelt es den Wegtransport der Zerfalls- und Abbauprodukte. Bedenken wir schließlich noch, daß der Körper an die beim Atmungsprozeß zugeführte Luft Wasserdampf abgeben muß, und daß im Wasser der tierische Organismus seinen wichtigsten Regulationsmechanismus der Körpertemperatur durch dessen Verdunstung von der Körperoberfläche aus besitzt, so lernen wir verstehen, weshalb das Wasser eine so wichtige Rolle im Lebensprozeß nicht nur der Tiere, sondern natürlich auch der Pflanzen spielt. Bei der Verbrennung der Nahrungsstoffe entsteht allerdings auch Wasser. Die so gebildete Menge genügt jedoch bei weitem nicht zur Vollführung aller des Wassers bedürfenden Vorgänge. Der tierische Organismus ist auf Wasserzufuhr von außen angewiesen.

Es fragt sich nun, ob die Salze zur Ernährung des ausgewachsenen Organismus unbedingt notwendig sind. Diese Frage wurde zu entscheiden versucht, indem Tiere mit möglichst aschefreier Nahrung ernährt wurden.

Der erste, welcher derartige Versuche anstellte, war *Forster*.[1]) Er benutzte als Nahrung die bei der Bereitung von *Liebigs* Fleischextrakt verbleibenden Fleischrückstände. Sie enthielten nach wiederholtem Auskochen mit destilliertem Wasser 0·8% Asche auf 100 *g* Trockensubstanz berechnet. Mit diesem Materiale fütterte *Forster* unter Beigabe von Fett, Zucker und Stärkemehl zwei Hunde. Beide Versuchstiere gingen auffallend rasch zugrunde, und zwar schneller, als wenn sie völlig gehungert hätten. Dasselbe Resultat ergab die Fütterung von drei Tauben mit Stärkemehl und Kaseïn. Gegen den Schluß, daß der Tod dieser Tiere durch Salzmangel bedingt gewesen sei, hat *G. v. Bunge*[2]) mit Recht den Einwand erhoben, daß möglicherweise das Fehlen der Salze eine indirekte Wirkung ausgeübt haben könnte. Beim Abbau des schwefelhaltigen Anteils des Eiweiß, des Cystins, entsteht, wie wir gesehen haben, zum größten Teil Schwefelsäure. Diese wird unter normalen Verhältnissen mit basischen Salzen der Nahrung gekuppelt und als Salz ausgeschieden. Fehlen nun diese in der Nahrung, so wird die gebildete Schwefelsäure ständig dem Organismus Basen aus dem Zellbestande entziehen und so den Organismus nicht nur an Salzen verarmen, sondern auch durch die Wegnahme einzelner Bausteine den ganzen Bau der Zellen schädigen. War diese Vermutung richtig, so mußte der Zusatz einer zur Bindung der sich bildenden Schwefelsäure hinreichenden Base zur sonst möglichst aschefreien Nahrung die Tiere länger am Leben erhalten. Dies war auch, wie *Lunin*[3]) nachgewiesen hat, tatsächlich der Fall. *Lunin* fütterte Mäuse mit Kaseïn, Fett und Rohrzucker. Der Aschegehalt des Gemisches war etwa zehnmal kleiner als der des von *Forster* angewandten Futters. Mit dieser Nahrung und destilliertem Wasser lebten fünf Mäuse 11, 13, 14, 15 und 21 Tage. Bei völligem Hunger starben zwei Mäuse nach 4 und zwei nach 3 Tagen.

Nun gab *Lunin* weiteren sechs Mäusen dieselbe Nahrung unter Zusatz von kohlensaurem Natron. Diese Tiere lebten nun 16, 23, 24, 27 und 30 Tage, somit doppelt solange als diejenigen Mäuse, welche dieselbe Nahrung ohne den Zusatz von Natriumkarbonat erhalten hatten. Gegen diese Versuche läßt sich der Einwand erheben, daß das Natriumkarbonat seine Wirkung nicht, wie *Bunge* a priori deduziert hatte, durch die Bindung von Schwefelsäure entfaltet hat, sondern daß es als solches, d. h. als Salz wirkt. Um diesem Einwurfe zu begegnen, fütterte *Lunin* sieben Mäuse mit der gleichen Nahrung plus einem Zusatz von Kochsalz, dessen Menge der der Soda äquivalent war. Diese Versuchstiere verendeten nach 6, 10, 11, 15, 16, 17 und 20 Tagen, d. h. sie lebten nicht länger als die Mäuse,

---

[1]) *J. Forster:* Versuche über die Bedeutung der Aschebestandteile in der Nahrung. Zeitschr. f. Biol. **9**. 297 u. 369. 1873.

[2]) *G. Bunge:* Ethnologischer Nachtrag zur Abhandlung über die Bedeutung des Kochsalzes und das Verhalten der Kalisalze im menschlichen Organismus. Zeitschr. f. Biol. **10**. 111. (130, Fußnote.) 1874.

[3]) *N. Lunin:* Über die Bedeutung der anorganischen Salze für die Ernährung des Tieres. Diss. Dorpat 1880, und Zeitschr. f. physiolog. Chemie. **5**. 31. 1881.

welche aschefreie Nahrung erhalten hatten. Versuche mit Kaliumkarbonat einerseits und Chlorkalium andrerseits führten in entsprechender Weise zu demselben Ergebnisse.

Wird nun auch durch den Zusatz von Natrium- resp. Kaliumkarbonat das Leben der Versuchstiere bei aschefreier Nahrung verlängert, so gelingt es doch nicht, sie dauernd am Leben zu erhalten.[1]) Nun hatten ja die Versuchstiere nur ein Salz erhalten. Es war wohl denkbar, daß es gelingen würde, mit einem Gemisch von Salzen bessere Erfolge zu erzielen. *Lunin* verglich deshalb die Lebensdauer von Mäusen, welche mit Kuhmilch gefüttert worden waren, mit solchen, welche die oben angeführte Nahrung plus denselben Salzen, welche bis jetzt in der Milch nachgewiesen sind, erhalten hatten. Das Verhältnis dieser Salze zu den organischen Bestandteilen der Milch wurde genau dieser entsprechend gewählt. Mit einem solchen Gemisch lebten sechs Mäuse 20, 23, 23, 29, 30 und 31 Tage, somit nicht länger als mit kohlensaurem Natron allein. Zwei Mäuse, welche Kuhmilch erhielten, lebten mit dieser Nahrung $2^1/_2$ Monate und waren beim Abbruch des Versuches noch ganz munter.

Durch diese Versuche erscheint bewiesen, daß es nicht gelingt, Mäuse ohne Salzzufuhr am Leben zu erhalten, ja, selbst bei Verabreichung eines künstlichen Salzgemisches starben die Versuchstiere nach einiger Zeit. Es kann dieses Resultat mannigfache Gründe haben. Es ist nicht gesagt, daß die Schuld am frühen Tode dieser Versuchstiere am Mangel an anorganischen Salzen liegt. Es ist ebensowohl denkbar, daß bestimmte organische Stoffe fehlten. Die Milch enthält neben dem Kaseïn stets kleine Mengen von Albumin. Es ist möglich, daß dieses für bestimmte Funktionen von großer Wichtigkeit ist. Es ist ferner auch an Lecithin und Cholesterin zu denken. Möglicherweise enthält die Milch auch Verbindungen, die wir noch nicht kennen. Vor allem ist zu bedenken, daß das für die Pflanzenernährung so wichtige „Gesetz des Minimums"[2]) auch für den tierischen Organismus gültig ist. Auch hier dürften sich die einzelnen Verbindungen nach der im Minimum vorhandenen richten. Es ist leicht möglich, daß dem Salzgemisch ein Element, vielleicht z. B. das Fluor, fehlte, und daß dies der Grund war, daß alle anderen Salze vom Organismus nicht oder nur ungenügend verwertet werden konnten. Natürlich gilt das genannte Gesetz auch für die organischen Bestandteile der Nahrung.

Bis vor kurzem war über die physiologische Bedeutung der Salze im tierischen und pflanzlichen Organismus recht wenig bekannt. Man

[1]) Vgl. auch *C. A. Socin:* In welcher Form wird das Eisen resorbiert? Zeitschr. f. physiol. Chemie. 15. 93. 1891. — *Emil Abderhalden* und *Peter Rona:* Fütterungsversuche mit durch Pankreatin, durch Pepsinsalzsäure und durch Säure hydrolysiertes Kaseïn. Ebenda. 42. S. 528. 1904. — *Henriques* und *Hansen:* Über Eiweißsynthese im Tierkörper. Ebenda. 43. 417. 1905. — *W. Falta* und *C. T. Noeggerath:* Fütterungsversuche mit künstlicher Nahrung. *Hofmeisters* Beiträge. 7. 313. 1905.

[2]) *J. Liebig:* Die Chemie in ihrer Anwendung auf Agrikultur und Physiologie. S. 332. 1876.

faßte sie in erster Linie als Bausteine der Zelle auf. In der Tat findet man sie auch in jeder Zelle, und zwar regelmäßig Kalium, Natrium, Calcium, Magnesium, Eisen, Phosphorsäure, Fluor und Chlor. In einzelnen Fällen hat man auch Mangan, Kieselsäure, Jod und Arsen in tierischen Zellen aufgefunden. Die Pflanzen entnehmen ihre Salze dem Boden resp. Wasser und können unter besonderen Verhältnissen auch andere Elemente enthalten, so z. B. Kupfer, Zink, Aluminium. Die Kieselsäure spielt als Stützsubstanz bei vielen Pflanzen eine sehr bedeutende Rolle. Auch die Pflanzenzelle bedarf anorganischer Bestandteile. Es ist kein Zweifel, daß die physiologische Bedeutung der Salze im pflanzlichen und tierischen Organismus dieselbe ist, und daß ihre Rolle keineswegs durch die Annahme, daß die anorganischen Stoffe ein passives Baumaterial der Zelle darstellen, erschöpft ist. Es geht dies schon daraus hervor, daß die Verteilung der Salze im Organismus keine gleichmäßige ist. So finden wir z. B. in den Zellen mehr Kaliumverbindungen und weniger Natriumsalze, während die Körpersäfte, z. B. das Serum, gerade das umgekehrte Verhältnis zeigen. In der Zelle findet sich auch mehr Phosphorsäure, dagegen weniger Chlor. Wir ersehen aus diesen Bemerkungen schon, daß die Aufnahme der Salze durch die Zelle offenbar ein aktiver Prozeß ist. So zieht sie aus dem an Natriumsalzen reichen und an Kaliumsalzen armen Serum gerade das Kalium an sich. Es ist wohl möglich, daß die Untersuchungen von *Bokorny*[1]) über das Verhalten niederer Organismen zu Lösungen bestimmter Farbstoffe, Salze etc. uns einen Einblick in diese Prozesse ermöglichen werden.

Es zeigte sich nämlich, daß das Protoplasma gewisser Zellen bestimmte Verbindungen selbst aus sehr verdünnten Lösungen aufnimmt, und zwar in vielen Fällen vollständig, so daß z. B. eine gefärbte Lösung schließlich farblos wird. *Bokorny* nimmt an, daß zwischen dem Protoplasma und den betreffenden Substanzen Verbindungen entstehen. Er hat z. B. gezeigt, daß Spirogyren und Cladophoren aus einer Silberlösung von 1 : 100,000.000 noch imstande sind, Silber aufzustapeln. In einer Lösung von 1:10,000.000 nehmen diese Zellen soviel Silber auf, daß sie durch Salzsäure und Schwefelwasserstoff schwarz gefärbt werden. Auch aus sehr verdünnten Lösungen von Kupfer- und von Quecksilbersalzen reißen diese Zellen diese Salze an sich. Gegen andere Verbindungen, wie Goldsalze z. B. verhalten sich die genannten Algen in ganz anderer Weise. Aus einer Goldchloridlösung von 1:100.000 z. B. wird weder von Algen- noch von Hefezellen Gold aufgespeichert. Das Verhalten dieser Zellen gegen die Schwermetalle ist ein ganz spezifisches und läßt sich vorläufig nicht erklären. Auch bei der Aufnahme bestimmter Salze durch die Zellen des tierischen Organismus müssen bestimmte und spezifische Prozesse mitspielen, durch die eine bestimmte Auslese in bestimmten Verhältnissen

[1]) *Th. Bokorny:* Übereinstimmendes Verhalten der Metalle der Kupfergruppe (Kupfer, Quecksilber, Silber) gegen Zellen der niederen Pflanzen. Chemiker-Zeitung. **29**. 1201. 1905.

ermöglicht wird. Erst in neuerer Zeit ist es gelungen, wenigstens nach einigen Richtungen hin, die Rolle der Salze im Zelleben einigermaßen aufzuklären. Die Funktion der Salze ist unzweifelhaft in erster Linie einmal eine osmotische. Den anorganischen Salzen fällt die Aufgabe zu, den osmotischen Druck der Zellsäfte selbst und der intrazellulären Säfte zu regulieren. Es ist klar, daß durch dessen Veränderung, sei es durch Wasseraufnahme oder -abgabe einesteils Zellschwellung resp. -schrumpfung herbeigeführt werden kann, anderenteils wird jede Konzentrierung resp. Verdünnung des im Protoplasma vorhandenen Reaktionsgemisches sofort die schwersten Störungen im Ablauf der einzelnen Reaktionen zur Folge haben. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird vor allem eine andere sein. Mit dieser Aufgabe, der Konstanthaltung des osmotischen Druckes der Zell- und Gewebsflüssigkeit, kann jedoch die Aufgabe der anorganischen Elemente nicht erfüllt sein. Es erhellt dies ohne weiteres aus dem Umstande, den wir schon betont haben, daß die Zelle nicht mit einem oder doch wenigen Salzen den osmotischen Druck reguliert, sondern ganz bestimmte Salze auswählt. Es ist z. B. nicht möglich, den Kaligehalt einer Zelle einfach durch die äquivalente Menge Natrium zu ersetzen. Es müssen somit ganz offenbar die einzelnen Salze noch spezifische Funktionen ausüben. Es ist bis heute noch unklar, welcher Art diese Spezifizität ist. Wir kennen wohl viele Tatsachen, es ist jedoch vorläufig unmöglich, alle Resultate unter einem gemeinsamen Gesichtspunkt zu betrachten und bestimmte Schlußfolgerungen anzuschließen. Es seien einige Beispiele derartiger spezifischer Salzwirkungen angeführt. *Overton*[1]) hat gezeigt, daß Froschmuskeln in zirka 0·7%iger Kochsalzlösung 12—24 Stunden lang ihr normales Volumen beibehalten und 40—48 Stunden erregbar bleiben. In konzentrierten Lösungen nehmen sie an Volumen ab, in verdünnten zu. Osmotisch ebenso indifferent wie 0·7%ige Kochsalzlösung verhalten sich Lösungen von Traubenzucker, Rohrzucker, Milchzucker, Mannit, Alanin, Asparagin usw., vorausgesetzt, daß diese den gleichen osmotischen Druck haben wie die 0·7%ige Kochsalzlösung. In diesen Lösungen geht jedoch die Erregbarkeit bald verloren. Wird nun zu den genannten Lösungen etwas Kochsalzlösung hinzugefügt, so wird der Muskel wieder erregbar. Es genügen 0·068 bis 0·074% Kochsalz, um die Erregbarkeit des Muskels zu erhalten. Es fragt sich nun, ob bei der Änderung des Anions (Cl) bei gleichbleibendem Kation (Na) und Anwendung äquivalenter Mengen der Salze die Wirkung des Natriumions sich ändert. Es ergab sich, daß Bromid, Nitrat, Sulfat, Bikarbonat, Chlorat, Azetat und das sekundäre Natriumphosphat Kochsalz vertreten können. Somit war erwiesen, daß die Anionen für die genannte Wirkung gleichgültig sind. Es kommt nur auf das Kation (Na +) an. Nun wurde bei weiteren Versuchen das Kation gewechselt. Es gelang nur mit Lithium

[1]) *E. Overton:* Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. Über die osmotischen Eigenschaften der Muskeln. *Pflügers* Archiv. **92**. 115. 1902. — Über die Unentbehrlichkeit von Natrium- (oder Lithium-) Ionen für den Kontraktionsakt des Muskels. Ebenda. **92**. 346. 1902.

das Natrium zu ersetzen. Kalium-, Calcium-, Magnesium-, Strontium- und Baryumsalze vermochten die Erregbarkeit des Muskels nicht zu konservieren. Offenbar haben somit die Natriumionen außer der Herstellung und Erhaltung eines bestimmten osmotischen Druckes eine ganz spezifische Wirkung auf die Kontraktilität des Muskels.

Eine sehr hübsche Beobachtung hat ferner *Jacques Loeb*[1]) gemacht. Wird die Meduse Gonionemus in eine Lösung von Rohrzucker oder Glyzerin gebracht, deren osmotischer Druck dem des Meerwassers entspricht, so hören ihre rhythmischen Schläge sofort auf. Wählt man unter denselben Bedingungen statt den genannten Verbindungen Kochsalz oder Bromnatrium, so schlägt die Meduse weiter.

Loeb[2]) hat ferner gezeigt, daß die Anwesenheit der Natriumionen für sich allein zur Erhaltung der Kontraktilität der Muskeln nicht ausreichend ist. Froschmuskeln zeigen in 0·7%iger Kochsalzlösung nach etwa einer Stunde rhythmische Kontraktionen, die über 24 Stunden anhalten können. Es scheint, daß die Natriumionen, wenn sie allein anwesend sind, in irgend einer Weise reizend auf die Muskelfasern einwirken. Man hat auch direkt von einer Giftwirkung gesprochen. Es ist nun von größtem Interesse, daß es gelingt, die offenbar schädigende Wirkung der Natriumionen (und auch der bei Rubidium- und Caesiumionen auftretenden) durch den Zusatz mehrwertiger Kationen, z. B. von Calcium, Strontium, Magnesium, Mangan etc., aufzuheben. Diese Wirkungsweise ist nicht etwa an die Wertigkeit des Kations allein gebunden. So heben Baryum, Zink, Kadmium und Blei trotz ihrer Zweiwertigkeit die durch Natriumionen hervorgerufenen Zuckungen nicht auf. Dagegen hat das einwertige Kali eine dem Natriumion entgegengesetzte Wirkung. Es ist von höchstem Interesse, daß chemisch so nahe verwandte Elemente, wie Natrium und Kalium, physiologisch so different wirken können.

Eine ganz analoge Beobachtung ist auch an dem Teleostier Fundulus heteroclitus gemacht worden.[3]) Dieser Fisch ist gegen Schwankungen des osmotischen Druckes sehr unempfindlich. Er lebt im Meerwasser so gut wie in destilliertem Wasser, dagegen geht er in reiner Kochsalzlösung von der Konzentration des Meerwassers rasch zugrunde. Die Funduluseier verhalten sich ganz gleich. Setzt man der genannten Kochsalzlösung Calcium(++)-, Baryum(++)-, Strontium(++)-, Magnesium(++)-, Blei(++)-, Kobalt (++)-, Eisen(++)-, Zink(++)-, Mangan(++)-, Chrom(+++)- oder Aluminium(+++)-Ionen zu, so wird die Wirkung des Kochsalzes aufgehoben. Quecksilber(++)-, Kupfer(++)-, Kadmium(++)-, Nickel(++)- und Eisen(+++)-Ionen sind ohne Einfluß.

---

[1]) *Jacques Loeb:* On the poisonous effects of a pure NaCl solution. American Journal of Physiol. **3**. 383. 1900.

[2]) *Jacques Loeb:* l. c. American Journal of Physiol. **3**. 383. 1900.

[3]) *Jacques Loeb:* Über die Bedeutung der Ca- und K-Ionen für die Herztätigkeit. *Pflügers* Archiv. **80**. 229. 1900. Vgl. hierzu auch *W. A. Osborne:* The so-called antitoxic action of divalent kations. Journal of Physiol. (Proceed. of the Physiol. Soc. **33**. 10. 1905.)

Die Abhängigkeit der Zellfunktion von der Art der vorhandenen Salze und die Zusammenwirkung verschiedener antagonistisch wirkender Salze zeigt sehr schön der folgende Versuch. Kochsalzlösung von der Zusammensetzung des Meerwassers ist für das Fundulusei giftig. Calcium und Magnesium dagegen sind ohne erkennbaren Einfluß auf das Ei. Bringt man nun ein Fundulusei in reine Lösungen der genannten zweiwertigen Metalle, so entwickelt es sich nicht. Die Entwicklung tritt ein, sobald man ein Natriumsalz zusetzt.

Es sei an dieser Stelle auch an die Versuche von *Martin H. Fischer*[1]) erinnert. Durch Injektion einer $^1/_6$ molekularen Lösung von Kochsalz in die Blutbahn wird Glukosurie erzeugt, und zwar entspricht sie nach ihrem ganzen Verhalten der nach Zuckerstich auftretenden und ist ihr anscheinend gleichwertig. Diese Glukosurie kann bei Kaninchen durch den Zusatz eines kleinen Betrages von Calciumchlorid (975 cm^3 $^1/_6$ mol. $NaCl$ + 25 cm^3 $^3/_8$ mol. $CaCl_2$) beseitigt werden. Ist die Zuckerausscheidung aufgehoben, so kann sie durch erneute Anwendung von reiner Kochsalzlösung wieder angeregt und auch durch $CaCl_2$-Lösung wieder die erneute Glukosurie beseitigt werden.

Diese Wechselwirkungen sind von höchstem Interesse. Ihr Studium eröffnet ganz neue Bahnen. Jede Zelle hat ganz offenbar ihre ganz besonderen Salze in ganz spezifischer Verteilung. Eine Störung dieses Verhältnisses kann bald dem, bald jenem Salze das Übergewicht geben und manche Schädigung im Zellhaushalte hervorrufen. Vorläufig sind wir genötigt, die Wirkungen der einzelnen Ionen für sich und in künstlichen Gemischen zu studieren. Über das Verhältnis der einzelnen Ionen in den Zellen selbst erlauben uns vorläufig unsere Methoden noch keinen Einblick. Wir können uns wohl durch die Aschenanalyse, d. h. durch Verbrennung der organischen Substanz einen Einblick in die anorganischen Bestandteile eines Organes verschaffen. Abgesehen davon, daß uns die Aschenanalyse niemals ein richtiges Bild über die Art des Vorkommens der einzelnen Salze in der Zelle gibt, genügt ein Hinweis auf den äußerst feinen Mechanismus in der Wirkung der einzelnen Ionen aufeinander, um darzutun, wie enorm weit wir noch von der Kenntnis des Haushaltes der Zelle entfernt sind.

Jacques Loeb hat sich durch umfangreiche Studien das große Verdienst erworben, unsere Kenntnisse der Salzwirkungen und ihre gegenseitigen Beziehungen in bedeutendem Maße besonders durch seine Versuche über die künstliche Parthenogenesis[2]) gefördert zu haben. Wir können an dieser Stelle auf alle die zahlreichen hochinteressanten Unter-

[1]) *Martin H. Fischer:* Weitere Versuche über die Hervorrufung und Hemmung von Glukosurie bei Kaninchen durch Salze. *Pflügers* Archiv. **106**. 80. 1904 und **109**. 1. 1905.

[2]) Vgl. die Zusammenstellung von *Emil Abderhalden:* Neuere Versuche über künstliche Parthenogenesis und Bastardierung. Archiv f. Rassen- und Gesellschaftsbiologie. Jg. I. S. 656. 1905.

suchungen nicht eingehen. Wir werden später noch auf sie zurückkommen. Es sei aus der großen Zahl der Versuche nur einer herausgegriffen. Unbefruchtete Eier von Anneliden lassen sich zur Entwicklung bringen, wenn man dem Seewasser kleine Mengen eines Kalisalzes beifügt (z. B. 1—2 cm^3 einer $2^1/_2$n-KCl oder KNO_3-Lösung zu 100 cm^3 Seewasser). Es entwickeln sich schwimmende, anscheinend normale Larven. Auf unbefruchtete Seeigeleier ist diese Lösung ohne Einwirkung.

Wir haben mit diesen Versuchen den Beweis erbracht, daß die Ionen für den Lebensprozeß ganz unentbehrlich sind. Unaufgeklärt ist noch die Art ihrer Wirkung. Es ist möglich, daß eine Klärung dieser Frage durch das Studium der anderen Zellbestandteile und speziell deren Verhalten zu den Ionen erreicht wird. Nun enthalten alle Zellen Kolloide, und es ist sogar geradezu an ihr Vorhandensein das Zustandekommen der Lebensprozesse geknüpft worden. Es unterliegt keinem Zweifel, daß der eigentümliche physikalische Zustand des Zellinhaltes von weittragendster Bedeutung für alle in der Zelle ablaufenden Prozesse ist. Ja, er allein ermöglicht offenbar, daß nebeneinander die mannigfachsten Reaktionen ablaufen können. Kolloidale Lösungen diffundieren nur sehr langsam, ja eigentlich fast gar nicht in andere hinein. Es ist von größter Wichtigkeit, daß durch die gesteigerte Viskosität oder Zähigkeit eines Mediums weder die Diffusionsgeschwindigkeit von Kristalloiden und Elektrolyten, noch die Ionenbeweglichkeit, noch die Dissoziation beeinflußt wird. Eine monomolekulare Reaktion (z. B. die Katalyse des Methylazetats durch Salzsäure) verläuft in Gelatinegallerte ebenso rasch wie in Wasser. Andrerseits verhindert das Kolloid infolge seiner hohen inneren Reibung sehr oft die Bildung von Niederschlägen. Es ist diese Erscheinung nicht etwa durch eine Hemmung von Reaktionen bedingt, sondern dadurch, daß das Kolloid die neugebildeten Moleküle in äußerst feiner Verteilung erhält und verhindert, daß sie zu größeren sichtbaren Komplexen zusammentreten. So bewirken die Kolloide eine enorme Oberflächenvergrößerung.

Die ganze Auffassung der Kolloide ist noch in stetem Flusse begriffen. Es läßt sich noch keineswegs ermessen, welche Rolle ihnen im ganzen Haushalte der Zellen zukommt. Viele Einzeltatsachen weisen darauf hin, daß uns die weitere Erforschung der Kolloide unzweifelhaft einen großen Schritt weiter in unserer Kenntnis der Zellarbeit bringen muß.[1]) Hier interessiert uns besonders das Verhalten der Kolloide gegen die

---

[1]) Vgl. die übersichtliche Zusammenstellung von *Hans Aron:* Über organische Kolloide. Die kolloidalen Lösungen. Biochemisches Zentralblatt. **3**. Nr. 15. 16/17. S. 461 und 501. 1905. Ein umfangreiches und gutes Literaturverzeichnis erleichtert die Orientierung. — *R. Zsigmondy:* Zur Erkenntnis der Kolloide. Über irreversible Hydrosole und Ultramikroskopie. Gustav Fischer. Jena 1905. — Einen überaus wertvollen Überblick über den Stand der physikalisch-chemischen Forschung im Gebiete der Physiologie gibt *H. J. Hamburger:* Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften. Bd. I—III. J. F. Bergmann. Wiesbaden 1904. Es sei ferner auf *Rudolf Höber:* Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, Wilhelm Engelmann, Leipzig 1902 verwiesen.

Ionen. *Hardy*[1]) hat nachgewiesen, daß die Ionen einen ganz bestimmten Einfluß auf den Zustand der Kolloide besitzen. Negativ geladene Kolloide werden durch Kationen, positiv geladene durch Anionen gefällt. Auch aus diesen Einwirkungen ergibt sich ein neuer Beweis, wie äußerst fein der ganze Zellmechanismus abgestimmt sein muß, um einerseits zwischen den Ionen unter sich und andrerseits zwischen diesen und den Kolloiden einen solchen Zustand zu schaffen und zu erhalten, daß alle Funktionen ungehindert verlaufen. Es ist ohne weiteres klar, daß die Zelle durch mannigfache Prozesse bald die Wirkung des einen Ions je nach Bedarf hervortreten lassen kann, bald die eines anderen. Stets muß sie fähig sein, den Einfluß eines bestimmten Ions im geeigneten Moment zu neutralisieren. Unzweifelhaft haben gerade hier die Betrachtungen der physikalischen Chemie ganz neue Bahnen eröffnet, und sie werden auch ohne Zweifel auf den beschrittenen Wegen zu neuen Zielen führen. Aber auch hier vor den feinsten Mechanismen der Zelle darf nie und nimmer von einer physikalischen und einer physiologischen Chemie der Zelle getrennt gesprochen werden. Beide Forschungen mögen sich ab und zu mit Vorteil trennen und eigene Wege gehen, immer wieder müssen sich jedoch beide Gebiete auf eine gemeinsame Basis zurückfinden und als große einheitliche Forschung mit wechselnden Methoden nicht nebeneinander, sondern miteinander vorwärts arbeiten.

Jedenfalls geht aus den mitgeteilten Beobachtungen hervor, daß die Salze und das Wasser ihrer ganzen Bedeutung nach nicht hinter der der organischen Nahrungsstoffe zurückstehen. Wie auch die Rolle der letzteren im Organismus keine einheitliche ist, so beteiligen sich auch die anorganischen Nahrungsstoffe an mannigfachen Prozessen. Liefern sie dem Körper auch keine chemischen Spannkräfte, so sind sie doch in mannigfacher Weise bei der Erzeugung mechanischer Kräfte beteiligt, sei es durch Konzentrationsänderungen der Lösungen, durch Änderung des osmotischen Druckes, der Oberflächenspannung usw.

Die Salze sind in unseren Nahrungsmitteln stets in so großer Menge vorhanden, daß sie für die Bedürfnisse des tierischen Organismus bei weitem ausreichen. Eine Ausnahme bildet für den Menschen und bestimmte Tierarten nur das Kochsalz. Dieses wird als einziges aller anorganischen Salze auch direkt als solches der Nahrung zugesetzt. Es ist dies eine auffallende Erscheinung, denn alle unsere Nahrungsmittel, die animalischen sowohl wie die vegetabilischen, enthalten ganz beträchtliche Mengen von Chlor und Natrium. Die Aufklärung der Ausnahmestellung des Kochsalzes verdanken wir *G. v. Bunge.*[2]) *Bunge* weist vor allem auf den Umstand hin,

---

[1]) *W. B. Hardy:* Eine vorläufige Untersuchung der Bedingungen, welche die Stabilität von nicht umkehrbaren Hydrosolen bestimmen. Zeitschr. f. physikalische Chemie. **33**. 385. 1900.

[2]) *G. v. Bunge:* Über die Bedeutung des Kochsalzes und das Verhalten der Kalisalze im menschlichen Organismus. Zeitschr. f. Biol. **9**. 104. 1873; Ethnographischer Nachtrag zur Abhandlung über die Bedeutung des Kochsalzes und das Verhalten der

daß unter den Tieren nur die reinen Pflanzenfresser, in keinem Falle reine Fleischfresser, Kochsalz als solches aufnehmen. Nur erstere zeigen ein ausgesprochenes Verlangen nach diesem. Es ist dies den Jägern schon lange bekannt. Sie wissen, daß wildlebende Herbivoren — Wiederkäuer und Einhufer — salzhaltige Wassertümpel mit Vorliebe aufsuchen. Nun entspricht die Kochsalzmenge, welche der Pflanzenfresser mit seiner Nahrung aufnimmt, auf die Einheit des Körpergewichtes berechnet, ziemlich derjenigen, welche dem Fleischfresser in seinem Futter zugeführt wird. An einen Mangel an Kochsalz an und für sich kann kaum gedacht werden, wenn man nicht annehmen will, daß dieses Salz im Organismus der Herbivoren eine ganz besondere Rolle spielt; eine Annahme, die nach den neueren Forschungen über die Wirkung einzelner Ionen übrigens an und für sich nicht mehr so unwahrscheinlich klingt. *Bunge* hat nun nachgewiesen, daß die vegetabilische Nahrung sich von der animalischen in erster Linie durch den Gehalt an Kali unterscheidet. Der Pflanzenfresser nimmt mit seiner Nahrung 3—4mal soviel Kalisalze auf als der Fleischfresser. Alle Vegetabilien, vor allem die Kartoffeln, der Klee, das Wiesenheu enthalten reichliche Mengen Kali. Wir kennen nur einige wenige Pflanzen des Festlandes, so die Chenopodium- und Artriplexarten, in denen der Kochsalzgehalt überwiegt. Dieser hohe Kaligehalt der Pflanzen findet eine ungezwungene Erklärung in der Verteilung der beiden Elemente Kali und Natrium auf der Erdoberfläche. Bei der Verwitterung der Silikatgesteine bildete sich kohlensaures Natrium, das in Wasser leicht löslich mit diesem in die Tiefe sickert. Das Kalium hingegen bleibt mit anderen Basen, namentlich als Tonerde, an Kieselsäure gebunden, als unlösliches Doppelsalz auf der Erdoberfläche liegen, während das Natrium mit Quellen, Bächen, Flüssen fortgeschwemmt und dem Meere zugeführt wird. So erklärt es sich einerseits, daß die Erdoberfläche mit großer Zähigkeit Kalisalze zurückhält, und andernteils der Reichtum des Meeres an Natriumsalzen, speziell an Kochsalz.

Es fragt sich nun, aus welchem Grunde ein erhöhter Kaligehalt eine vermehrte Kochsalzaufnahme hervorruft. *Bunge* stellt sich diese Erscheinung folgendermaßen vor: Bringt man ein Kalisalz, z. B. kohlensaures Kali in wässeriger Lösung mit Chlornatrium (Kochsalz) zusammen, so findet eine teilweise Umsetzung statt. Es bildet sich Chlorkalium und kohlensaures Natrium. Nun nimmt unter den anorganischen Salzen des Blutserums das Chlornatrium die erste Stelle ein. Es findet sich stets in beträchtlicher Menge, und diese ist, so weit unsere Kenntnisse reichen, ziemlich konstant. Werden nun dem Serum bei pflanzenreicher, d. h. sehr kalireicher Nahrung durch Resorption reichlich Kalisalze zugeführt, so wird auch hier ein teilweiser Austausch des Säurerestes zwischen den Natriumsalzen des Blutes und den zugeführten Kalisalzen eintreten. Es entsteht Chlor-

Kalisalze im menschlichen Organismus. Ebenda. **10**. 111. 1874 und Der Kali-, Natron- und Chlorgehalt der Milch, verglichen mit dem anderer Nahrungsmittel und des Gesamtorganismus der Säugetiere. **10**. 295 u. 323. 1874. — Vgl. auch Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Bd. II. 1. Aufl. S. 103. 1901.

kalium und das Natriumsalz der an Kali gebundenen Säure. Durch diesen Prozeß ist nun die Zusammensetzung des Blutes gestört. Das Serum enthält einen ihm sonst nicht angehörenden oder doch nicht in so großen Mengen zukommenden Bestandteil, nämlich das neugebildete Natronsalz. Die Nieren haben nun, wie wir später noch sehen werden, die Aufgabe, die Zusammensetzung des Serums zu überwachen und zu regulieren. Sie eliminieren jeden Bestandteil, der dem Serum normalerweise fremd ist, und den Überschuß der ihm angehörenden Verbindungen. In diesem Fall scheidet die Niere das neu gebildete Natriumsalz und das Chlorkalium aus. Durch diesen ganzen Prozeß hat somit der Organismus Natrium und Chlor verloren. Das Serum ist an Kochsalz verarmt.

Diese Deduktionen hat *Bunge* auch experimentell geprüft. Er nahm selbst 18 *g* K_2O als phosphorsaures und als zitronensaures Salz allmählich im Laufe des Tages in drei Dosen auf und konnte nachweisen, daß seinem Körper 6 *g* Kochsalz entzogen worden waren. Die zugeführte Kalimenge ist keine sehr große. Ein Mensch, der sich vorwiegend mit Kartoffeln nährt, kann bis 40 *g* Kali pro Tag aufnehmen. Dieser Verlust an Natriumsalzen ist natürlich keineswegs auf das Blut beschränkt. Dieses steht in beständigem Austausch mit den Geweben und Zellen. Auch diese nehmen an der Kochsalzabgabe teil. Nun können wir uns recht wohl denken, daß nach dem, was wir über die Wirkung bestimmter Ionen kennen gelernt haben, ein Mindergehalt der Zellen an Natriumionen, die ja nach ihrer Wirkungsweise keineswegs etwa durch Kaliionen ersetzbar sind, zu Störungen führen kann. Der Organismus wird auf alle Fälle das Bestreben haben, sobald als möglich das gestörte Gleichgewicht wieder herzustellen.

Bunge hat für seine Ansicht zahlreiche Belege beigebracht. Einmal wies er darauf hin, daß in Frankreich die Landbevölkerung pro Kopf dreimal soviel Kochsalz konsumiert als die Bewohner der Städte. Nun ist ja der Gebrauch an Vegetabilien auf dem Lande ein viel bedeutenderer als in der Stadt, deren Bevölkerung vorwiegend animalische Nahrung aufnimmt. Ein Einblick in die Richtigkeit der Annahme, daß die kalireichen Vegetabilien die Ursache des Kochsalzbedürfnisses sind, war ferner von dem Studium des Verhaltens derjenigen Völkerschaften zu erwarten, welche eine ausgesprochene animalische Nahrung besitzen, wie gewisse Jäger-, Fischer- und Nomadenvölker. *Bunge* hat zur Entscheidung dieser Frage eine große Zahl von Reiseberichten durchgesehen und auch brieflich bei Reisenden Erkundigungen eingezogen. Es hat sich herausgestellt, „daß zu allen Zeiten und in allen Ländern diejenigen Völker, welche von rein animalischer Nahrung leben, das Salz entweder gar nicht kennen oder, wo sie es kennen lernen, verabscheuen, während die vorherrschend von Vegetabilien sich nährenden Völker ein unwiderstehliches Verlangen danach tragen und es als unentbehrliches Lebensmittel betrachten". Diese Erscheinung finden wir sowohl bei im hohen Norden als im hohen Süden lebenden Völkern. Die Ansicht, daß der hohe Kaligehalt der vegetabilischen Nahrung tatsächlich den Kochsalzhunger hervorruft, stützt auch der Um-

stand, daß diejenigen Völker, die neben ihrer Fleischnahrung nur Reis genießen, kein Verlangen nach Kochsalz zeigen. Reis enthält nämlich sechsmal weniger Kali als Weizen, Roggen, Gerste und Mais, ferner zehn- bis zwanzigmal weniger als die Leguminosen und gar zwanzig- bis dreißigmal weniger als die Kartoffeln.

Es war von großem Interesse, festzustellen, wie sich Volksstämme verhalten, die sich Kochsalz direkt nicht verschaffen können und doch vorwiegend von Vegetabilien leben. Auch diese bereiten sich Salze. *Bunge*[1]) hatte Gelegenheit, ein derartiges, durch Einäschern gewonnenes Salz zu untersuchen. Es diente den Negerstämmen im Süden von Chartum als Zusatz zu ihrer vegetabilischen Nahrung. Die Analyse dieses Salzes ergab 19·27% Na_2O und 4·92% K_2O. Auf ein Äquivalent Kali kommen 6 Äquivalente Natron. Es ist von hohem Interesse, daß dieses Volk sich zur Salzbereitung gerade eine Pflanzenart (Salsolaceen) ausgesucht hat, die sich durch einen sehr hohen Gehalt an Natron auszeichnet. Daß der Instinkt der Völker nicht immer ein so gut orientierter ist, beweist der Umstand, daß es auch Völkerstämme gibt, welche an Kali reiche Pflanzenaschen verwenden. Ein derartiges Salz hat *Lapicque*[2]) untersucht. Auch die Einwohner von Ntonda (Angoniland, Britisch-Zentralafrika) setzen ihrer vorwiegend vegetabilischen Nahrung ein Salz zu, das einen viel höheren Kali- als Natrongehalt besitzt. Sie gewinnen es durch Verbrennen von Ziegenmist und Holzasche. Die Bestimmung des Chlorkaliums und Chlornatriums ergab 21·98% KCl und 0·47% NaCl.[3]) Es ist von Interesse, daß dieses Volk, nachdem ihm die Erwerbung von Kochsalz zugänglich geworden ist, die Bereitung von Salz aufgegeben hat. Kochsalz ist für die Einwohner von Angoniland ein äußerst kostbares Handelsobjekt. Sie arbeiten für Kochsalz auf den Plantagen.

Mit der Annahme, daß der hohe Kaligehalt der vegetabilischen Nahrung einen Verlust an Natron des Blutes und indirekt der Gewebe herbeiführt, stehen nun gewisse Beobachtungen nicht in Einklang. So hat *Landsteiner*[4]) eine Anzahl noch nicht erwachsener Kaninchen 3½ Monate lang nur mit Wiesenheu gefüttert. Eine andere Partie von Kaninchen erhielt während derselben Zeit nur Kuhmilch. In dieser kommen auf 1 Äquivalent Natron nur 0·7—3·7 Äquivalente Kali. Im Wiesenheu dagegen entfallen auf 1 Äquivalent Natron 9·6 Äquivalente Kali. Obgleich diese beiden Reihen von Versuchstieren somit Natron und Kali in recht verschiedenen Mengenverhältnissen zu sich nahmen, war dennoch nach Beendigung der Versuche der Kali- und Natrongehalt des Blutes bei beiden Reihen derselbe. Nun wissen wir, daß gerade die Kaninchen und Hasen trotz ihrer

---

[1]) *G. v. Bunge:* Über ein Kochsalz-Surrogat der Negerstämme im Sudan. Zeitschr. f. Biol. **41**. 484, 1901.

[2]) *L. Lapicque:* L'Anthropologie. Pag. 35. Mars **1896**.

[3]) *Emil Abderhalden:* Zusammensetzung des Kochsalzsurrogates der Eingeborenen von Angoniland (Britisch-Zentralafrika). *Pflügers* Archiv. **97**. **103**. **1903**.

[4]) *K. Landsteiner:* Über den Einfluß der Nahrung auf die Zusammensetzung der Blutasche. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **16**. 13. 1892.

an Kalisalzen reichen Nahrung nicht das geringste Verlangen nach Kochsalz zeigen und unter normalen Verhältnissen auch keines aufnehmen. Es wäre denkbar, daß der Organismus dieser Tiere bestimmte Vorrichtungen besitzt, die einem Verlust an Natron vorbeugen. Andrerseits ist uns bekannt, daß rein herbivore Tiere, z. B. Rinder und Schafe, mit kalireichem Futter ohne Zusatz von Kochsalz lange Zeit ernährt werden können, ohne daß eine sichtbare Störung in der Entwicklung dieser Tiere eintritt. Es ist wohl möglich und sogar wahrscheinlich, daß die im Futter enthaltenen Kalisalze keine so intensive Wirkung entfalten, wie das in reiner Form dem Körper verabreichte Kali, das auf einmal resorbiert wird. Wir kennen vielleicht auch nicht alle Ausscheidungswege der Alkalisalze. Wir werden später sehen, daß für die Schwermetalle der Darm eine wichtige Rolle als Ausscheidungsorgan spielt. Es ist auch möglich, daß die Leber regulierend eingreift, den Überschuß an Kalisalzen zurückhält und so arbeitet, daß das Blut in keinem Falle von diesen plötzlich überschwemmt wird. Jedenfalls müßte der Einfluß der Kalisalze der Nahrung auf die Ausscheidung an Natronsalzen durch den Harn direkt mit kalireicher Nahrung, z. B. mit Kartoffeln, geprüft werden. Es müßte der Versuch ferner über eine größere Periode ausgedehnt werden, um festzustellen, ob der Verlust an Kochsalz ein dauernder oder nur vorübergehender ist.

Der Organismus muß auf alle Fälle Mittel und Wege haben, den Gehalt des Serums an Natron und Kali trotz verschiedenartiger Nahrung konstant zu halten. Es ist bemerkenswert, daß das Serum aller bis jetzt untersuchten Tierspezies[1]) stets dieselben Mengen Natron und Kali aufwies, und zwar enthält sowohl das Serum der Karnivoren, als das der Herbivoren 4·3‰ Natron und 0·26‰ Kali. Vielleicht wirft der Umstand, daß die Wiederkäuer in ihren roten Blutkörperchen im Gegensatz zu denen des Pferdes, des Schweines und des Kaninchens beträchtliche Mengen Natron besitzen, einiges Licht auf das Kochsalzbedürfnis der Wiederkäuer, während den zuletzt genannten Tierspezies ein solches abgeht. Allerdings enthalten auch die karnivoren Tiere größere Mengen Natron in ihren Blutkörperchen. Sehr interessant ist es, daß in der Milch des Fleischfressers die beiden Basen in annähernd äquivalenten Mengen enthalten sind, während in der Milch des Pflanzenfressers und des Menschen das Kali bedeutend überwiegt. Es wird der Organismus des Pflanzenfressers und des Fleischfressers entsprechend der späteren Ernährung bereits an ein bestimmtes Verhältnis von Kali und Natron gewöhnt. Das Raubtier, das sich von ganzen Tieren nährt, nimmt Kali und Natron in fast äquivalenten Mengen auf. Andrerseits nimmt auch der Pflanzenfresser und der Mensch in vielen Nahrungsmitteln die beiden Basen in demselben Mengenverhältnisse wie in der Milch auf, ja in gewissem Wiesenheu ist dieses Verhältnis bisweilen nur wie 1 : 3, während in ersterer auf 4—6 Äquivalente Kali 1 Äquivalent Natron

[1]) *Emil Abderhalden:* Zur quantitativen vergleichenden Analyse des Blutes. Zeitschrift f. physiol. Chemie. 25. S. 65. 1898.

kommt. Wir dürfen wohl annehmen, daß der Organismus des Pflanzenfressers auf dieses allgemeine Überwiegen des Kalis eingestellt ist und erst dann Störungen sich bemerkbar machen, wenn das gewohnte Verhältnis von Kali zu Natron zu sehr zuungunsten des letzeren verändert wird, wie dies z. B. bei der ausschließlichen oder hauptsächlichen Ernährung mit Kartoffeln der Fall ist. Auch Roggen, Erbsen und Bohnen enthalten sehr reichlich Kalisalze, wie die folgende, von *Bunge* zusammengestellte Tabelle zeigt:

Auf 1 Äquivalent Na_2O kommen:

	Äquivalente K_2O		Äquivalente K_2O
Rinderblut	0·07	Gerste	14—21
Hühnereiweiß	0·7	Hafer	15—21
Hühnereidotter	1·0	Reis	24
Gesamtorganismus der Säugetiere	0·7—1·3	Roggen	9—57
Karnivorenmilch	0·8—1·6	Wiesenheu	3—57
Frauenmilch	1—4	Kartoffeln	31—42
Herbivorenmilch	0·8—6	Erbsen	44—50
Rindfleisch	4	Erdbeeren	71
Weizen	12—23	Klee	99
		Äpfel	100
		Bohnen	110

Die Auffassung von *Bunge*, daß das Kochsalz den Kreis unserer Nahrungsmittel erweitert, dürfte wohl die richtige sein. Es ermöglicht den fortdauernden Genuß der Kartoffel und mancher anderer an Kali reicher Nahrungsmittel.

Wie wir bereits betont haben, sind in unseren Nahrungsmitteln alle übrigen anorganischen Salze in genügender Menge vorhanden, und es ist im allgemeinen nicht zu befürchten, daß das eine oder andere Salz in zu geringer Menge aufgenommen wird.

Unsere Kost ist gewöhnlich eine gemischte. Enthält auch das eine oder andere Nahrungsmittel ein Salz in zu geringer Menge, so wird dieser Mangel durch die Aufnahme verschiedenartiger Nährstoffe aufgehoben. Daß durch die einseitige Wahl von an bestimmten Salzen besonders armen Nahrungsmitteln Störungen hervorgerufen werden können, werden wir später sehen. Haben wir somit für die Zuführung von anorganischen Salzen beim erwachsenen Individuum im allgemeinen keine Sorge zu tragen, so müssen wir uns doch die Frage vorlegen, ob die gebräuchlichen Nahrungsmittel nach ihrem Gehalt an diesen auch dem wachsenden Individuum genügen. Diese Frage ist besonders bei den Säugetieren und ganz besonders beim Menschen gerechtfertigt, denn bei beiden sehen wir mitten im vollsten Wachstum sich einen Wechsel in der Nahrung vollziehen, der uns zu Vergleichungen der Zusammensetzung der ersten Nahrung, der Milch, mit der späteren drängt. Der Gehalt der Milch an anorganischen Salzen muß uns einen Einblick in den Bedarf des Säuglings an diesen geben. Die folgende

Tabelle gibt einen Überblick über die Aschenbestandteile der Milch des Menschen und einiger Säugetiere.

Spezies	100 Gewichtsteile Milch enthalten in Gramm[1]) K_2O	Na_2O	Cl	Fe_2O_3	CaO	MgO	P_2O_5
Mensch[2])	0·0795	0·0253	0·0468	0·0008	0·0489	0·0065	0·0585
Hund	0·1382	0·0779	0·1656	0·0020	0·4545	0·0195	0·5078
Schwein	0·0945	0·0776	0·0756	0·0040	0·2489	0·0157	0·3078
Schaf	0·0967	0·0864	0·1297	0·0041	0·2453	0·0148	0·2928
Ziege	0·1302	0·0617	0·1019	0·0036	0·1974	0·0154	0·2840
Rind	0·1776	0·0972	0·1368	0·0021	0·1671	0·0231	0·1911
Pferd	0·105	0·014	0·031	0·002	0·124	0·013	0·131
Meerschweinchen	0·0754	0·0700	0·0999	0·0013	0·2417	0·0241	0·2880
Kaninchen	0·2516	0·1980	0·1355	0·0020	0·8914	0·0552	0·9966

Ein Blick auf die vorliegenden Zahlen zeigt, daß die Milch je nach der Tierart, von der sie stammt, eine andere Zusammensetzung aufweist. Auch bei derselben Tierspezies schwanken diese Werte, jedoch während der Säugungsperiode nur innerhalb geringer Grenzen. Wir werden später sehen, daß der Gehalt an Asche und auch an den organischen Nahrungsstoffen in bestimmten Beziehungen zur Raschheit des Aufbaues der Gewebselemente, gemessen am Körpergewicht, steht.

Es ist nun von Interesse, zu verfolgen, in welchem Verhältnis die einzelnen Bestandteile der Milch und ganz speziell die Aschenbestandteile zu denjenigen des Säuglings selbst stehen. Es kann uns eine derartige Vergleichung selbstverständlich nur einen ganz rohen Einblick in diese Beziehungen verschaffen, denn unsere heutigen Methoden sind nicht fein genug, um uns über die Art der Bindung der einzelnen Elemente aufzuklären. Die Aschenanalyse z. B. gibt uns nur einen Überblick über die Art der vorhandenen Elemente, wir erfahren aber nicht, ob z. B. die gefundene Phosphorsäure als Phosphat (Calciumphosphat oder dgl.) oder aber in Form von Lecithin im veraschten Gewebe gebunden war. Immerhin geben die Aschenanalysen eine Grundlage zu weiteren Untersuchungen und ermöglichen unter Berücksichtigung der erwähnten beschränkten Leistungen der Methoden wohl Vergleiche.

Es ist nun auffallend, daß, wie die unten mitgeteilten Tabellen zeigen, die Milch eine von der Quelle, aus der sie ihre Entstehung nimmt, nämlich dem Blute und speziell dem Blutserum, so ganz verschiedene Zu-

[1]) *Emil Abderhalden:* Die Beziehungen der Wachstumsgeschwindigkeit des Säuglings zur Zusammensetzung der Milch beim Kaninchen, bei der Katze und beim Hunde. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 26. 487. 1899. — Die Beziehungen der Zusammensetzung der Asche des Säuglings zu derjenigen der Asche der Milch. Ebenda. 26. 498. 1899. — Die Beziehungen der Wachstumsgeschwindigkeit des Säuglings zur Zusammensetzung der Milch beim Hunde, beim Schwein, beim Schaf, bei der Ziege und beim Meerschweinchen. Ebenda. 27. 408. 1899. — Die Beziehungen der Zusammensetzung der Asche des Säuglings zu derjenigen der Asche der Milch beim Meerschweinchen. Ebenda. 27. 356. 1899.

[2]) Nach nicht veröffentlichten eigenen Analysen.

sammensetzung zeigt. Die Zellen der Milchdrüse müssen eine Auswahl treffen. Es fragt sich nun, wonach die Zusammensetzung der Milch sich richtet. *Bunge*[1]), welcher dieser Frage näher trat, verglich die Zusammensetzung der Aschenbestandteile der Milch mit derjenigen des Säuglings selbst und fand beim Hunde die folgenden Beziehungen:

100 Gewichtsteile Asche enthalten:

	Junger Hund (wenige Stunden alt)	Hundemilch	Hundeblut	Hundeblutserum
K_2O . .	11·14	15·0	3·1	2·4
Na_2O . .	10·6	8·8	45·6	52·1
CaO . .	29·5	27·2	0·9	2·1
MgO . .	1·8	1·5	0·4	0·5
F_2O_3 . .	0·72	0·12	9·4	0
P_2O_5 . .	39·4	34·2	13·3	5·9
Cl . . .	8·4	16·9	35·6	47·6

Beim Kaninchen ergaben sich folgende Werte[2]):

100 Gewichtsteile Asche enthalten:

	Kaninchen[3]) (14 Tage alt)	Kaninchenmilch	Kaninchenblut[4])	Kaninchenblutserum[4])
K_2O . .	10·84	10·06	23·75	3·19
Na_2O .	5·96	7·92	31·38	54·72
CaO .	35·02	35·65	0·81	1·42
MgO .	2·19	2·20	0·64	0·56
Fe_2O_3 .	0·23	0·08	6·93	0
P_2O_5 .	41·94	39·86	11·11	2·98
Cl . .	4·94	5·42	32·66	47·83

Ferner enthielten[5]):

	100 Gewichtsteile Asche des neugeborenen Meerschweinchens	der Meerschweinchenmilch
K_2O . . .	8·22	9·69
Na_2O . . .	6·94	8·99
CaO . . .	32·21	31·1
MgO . . .	3·09	3·1
F_2O_3 . . .	0·23	0·17
P_2O_5 . . .	42·25	37·02
Cl	9·1	12·84

[1]) *G. v. Bunge:* Über die Aufnahme des Eisens in den Organismus des Säuglings. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **13**. 399. 1889 und: Eine Bemerkung zur Theorie der Drüsenfunktion. Archiv f. (Anat. u.) Physiologie. 539. 1886.

[2]) *Emil Abderhalden:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **26**. 498. 1899.

[3]) *G. v. Bunge:* l. c. Zeitschr. f. Biol. **10**. 323. 1874.

[4]) *Emil Abderhalden:* Zur quantitativen vergleichenden Analyse des Blutes. Zeitschrift f. physiol. Chemie. **25**. 65. 1898.

[5]) *Emil Abderhalden:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **27**. 356. 1899.

Das Verhältnis der Aschenbestandteile der Milch zu denjenigen des Säuglings ist auch für den Menschen bestimmt worden. *Camerer* und *Söldner*[1]) fanden in

	100 Gewichtsteilen Asche des Säuglings	der Milch
K_2O . . .	7·8	31·4
Na_2O . . .	9·1	11·9
CaO . . .	36·1	16·4
MgO . . .	0·9	2·6
Fe_2O_3 . . .	0·8	0·6
P_2O_5 . . .	38·9	13·5
Cl	7·7	20·0

L. Hugonnenq[2]) erhielt ganz ähnliche Werte:

	100 Gewichtsteile Asche enthielten: menschlicher Fötus	Menschenmilch
K_2O	6·20	35·15
Na_2O . . .	8·12	10·43
CaO	40·48	14·79
MgO	1·51	2·87
Fe_2O_3 . . .	0·39	0·18
P_2O_5	35·28	21·30
Cl	4·26	10·75

Sehen wir zunächst von der Zusammensetzung des menschlichen Säuglings und der menschlichen Milch ab, so ergibt sich bei einer Vergleichung der entsprechenden Zahlenwerte, daß zwischen dem Gehalt der Asche des Säuglings und der Milch an einzelnen Bestandteilen eine große Ähnlichkeit besteht. Beim Menschen findet eine derartige Übereinstimmung des Aschengehaltes der Milch und des Säuglings nicht statt. *Bunge* erklärt diese Tatsache durch den Hinweis, daß ja die Aschenbestandteile der Milch nicht nur die Aufgabe haben, Gewebe aufzubauen, sondern auch zur Bereitung der Exkrete, vor allem des Harns, dienen. Je schneller der Säugling wächst, um so mehr wird der Einfluß der letzteren Funktion zurücktreten. Es ist auch ganz allgemein nicht zu erwarten, daß die Mengenverhältnisse der Aschenbestandteile des Säuglings und der Milch einander so nahe stehen, wie dies beim Hund, dem Kaninchen und auffallenderweise auch beim Meerschweinchen, das ja nach der Geburt nur ganz kurze Zeit Muttermilch aufnimmt und sofort zum Grünfutter übergeht, der Fall ist. Wir können uns wohl denken, daß für die rasch

[1]) *W. Camerer* und *Söldner:* Die chemische Zusammensetzung des Neugeborenen. Zeitschr. f. Biologie. **40**. 526. 1900. — Beiträge zur Physiologie des Säuglingsalters. Ebenda. **41**. 37. 1900. — *Söldner* und *Camerer:* Die Aschebestandteile des neugeborenen Menschen und der Frauenmilch. Ebenda. **44**. 61. 1903.

[2]) Vgl. *L. Hugonnenq:* La composition de l'enfant nouveau-né et la loi de *Bunge*. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **128**. 1419. 1899 und *Cornelia de Lange:* Die Zusammensetzung des Neugeborenen und der Muttermilch. Zeitschr. f. Biol. **40**. 526. 1900.

wachsenden und nur ganz kurze Zeit saugenden Tiere die der Zusammensetzung des Säuglings an anorganischen Stoffen so genau angepaßte Milch am zweckmäßigsten ist, während bei den langsamer wachsenden Säuglingen anderer Tierspezies der Aufbau der einzelnen Gewebe kein so gleichmäßiger ist und viele Gewebsumwandlungen zu einer Zeit sich vollziehen, in denen der rascher wachsende Organismus bereits zu anderer Nahrung übergegangen ist.

Wir kommen nun zu unserer ersten Frage, ob der Säugling, wenn er die Muttermilch verläßt und zu anderer Nahrung übergeht, die anorganischen Salze in genügender Menge erhält, zurück. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über den Gehalt einiger der wichtigsten Nahrungsmittel an anorganischen Bestandteilen.[1])

Auf 100 Gewichtsteile der Trockensubstanz kommen:

	K_2O	Na_2O	CaO	MgO	F_2O_3	P_2O_5	Cl
Honig	0·80	0·0	0·007	0·04	0·002	0·09	0·05
Rindfleisch . .	1·66	0·32	0·029	0·15	0·024	1·83	0·28
Roggen . . .	0·61	0·01	0·062	0·22	0·007	1·03	0·03
Weizen	0·62	0·06	0·065	0·24	0·008	0·94	—
Kartoffeln . . .	2·28	0·11	0·100	0·19	0·009	0·64	0·13
Hühnereiweiß .	1·45	1·45	0·130	0·13	0·0	0·20	1·32
Erbsen	1·13	0·03	0·137	0·22	0·009	0·99	—
Frauenmilch . .	**0·58**	**0·17**	**0·243**	**0·05**	**0·004**	**0·35**	**0·32**
Hühnereidotter .	0·27	0·17	0·380	0·06	0·024	1·90	0·35
Kuhmilch . . .	1·67	1·05	1·511	0·20	0·003	1·86	1·60

Wir ersehen aus diesen Zahlen, daß einzig der Kalkgehalt der meisten angeführten Nahrungsstoffe hinter dem der Milch zurücksteht, und daß alle übrigen anorganischen Bestandteile in diesen ebenso reichlich vorhanden sind wie in der Milch. Dürfen wir nun auch nicht den Kalkgehalt der Milch als Norm auch für die späteren Stadien der Entwicklung betrachten, so dürfen wir andrerseits nicht vergessen, daß höchstwahrscheinlich auch für den tierischen Organismus das Gesetz des Minimums gültig ist. Nun spielt der Kalk bei der Entwicklung des Organismus und speziell bestimmter Gewebe, des Knochen- und Zahngewebes, eine ganz hervorragende Rolle. Wir werden demnach auf alle Fälle darnach trachten müssen, daß dem wachsenden Organismus stets genügend Kalk zur Verfügung steht. Selbstverständlich bedarf auch der erwachsene Organismus der Kalksalze, auch bei ihm findet, wie wir bereits gesehen haben, ein reger Auf- und Abbau der Gewebe und speziell auch des Knochengewebes statt. Eine Einsicht in den Kalkgehalt einzelner Nahrungsmittel gewährt uns die folgende von *G. v. Bunge*[2]) zusammengestellte

[1]) Die Tabelle ist entnommen: *G. v. Bunge:* Der Kalk- und Eisengehalt unserer Nahrung. Zeitschr. f. Biol. 45. 532. 1902.

[2]) *G. v. Bunge:* l. c. Zeitschr. f. Biol. 45. 532. 1902.

Tabelle. Zugleich ist der Eisengehalt mit angeführt. Die Zahlen beziehen sich auf 100 *g* der bei 120° C getrockneten Nahrungsmittel. Sie sind nach steigendem Kalkgehalt geordnet:

	CaO	Fe		CaO	Fe
	Milligramm			Milligramm	
Zucker	0	0	Hühnereiweiß	130	0
Honig	7	1·2	Kirschen (rote)	136	1·2
Rindfleisch	29	16·9	Erbsen	137	6·4
Schweineblut	33	225·7	Reineclauden	154	1·8
Weißbrot	46	1·5	Pflaumen	166	2·8
Trauben (Malaga)	60	5·6	Heidelbeeren	196	6·4
Weizen	65	5·5	Frauenmilch	**243**	**2·3—3·1**
Roggen	62—71	3·7—4·9	Eidotter	380	10—24
Äpfel	66	1·9	Feigen	400	4·0
Grahambrot	77	5·6	Waldhimbeeren	404	3·7
Birnen	95	2·0	Orangen	575	1·5
Kartoffeln	100	6·4	Kohl (hellgrüne Blätter)	717	5·6
Reis	103	1·0—2·0	Walderdbeeren	873	8·1—9·3
Datteln	108	2·1	Kuhmilch	1510	2·3
Kirschen (schwarze)	123	1·9			
Kakaobohnen	126	2·5			

Diese Zahlen beweisen, daß es in der Tat nicht gleichgültig ist, zu welcher Nahrung der Säugling greift, wenn er die Mutterbrust verläßt. Der menschliche Säugling nimmt, wenn er ein halbes Jahr alt ist, täglich etwa einen Liter Milch auf. Diese Menge enthält rund 0·5 *g* Kalk. Wir wissen vorläufig noch nichts Sicheres über das Kalkbedürfnis des der Mutterbrust entnommenen Säuglings. Es ist wohl anzunehmen, daß er in den späteren Perioden seines Wachstums weniger Kalk bedarf. Einesteils erfolgt die Entwicklung langsamer als in der ersten Zeit nach der Geburt, und andernteils wird durch die Vergrößerung der aufgenommenen Nahrungsmenge die Zufuhr an Kalk gesteigert. Wie gewaltig die Entwicklung in der ersten Zeit nach der Geburt ist, mögen folgende Zahlen zeigen.[1]) Kaninchen verdoppeln ihr Anfangsgewicht in 6—7 Tagen, Hunde in 9 Tagen. Am 18. Tage war das Körpergewicht bereits dreimal so groß als zur Zeit der Geburt. Bei den Katzen tritt die Verdopplung des Anfangsgewichtes erst nach 9—10 Tagen ein. In einem Falle war es nach 19½ Tagen verdreifacht und nach 29½ Tagen vervierfacht. Weniger rasch wächst das Schwein. Im Mittel wurde am 14. Tage das doppelte Anfangsgewicht festgestellt, beim Schaf am 15., bei der Ziege am 22., beim Rind am 47. und beim Pferd am 60. Tage. Am langsamsten wächst der menschliche Säugling, der erst etwa am 180. Tage nach der Geburt das doppelte Anfangsgewicht erreicht. Wie Beobachtungen an der

[1]) *Emil Abderhalden:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **26**. 487. 1899; **27**. 408. 1899; **27**. 594. 1899.

Katze zeigen, nimmt die Wachstumgeschwindigkeit mit dem Alter der Säuglinge ab. Sie ist nur in der ersten Zeit nach der Geburt besonders stürmisch. Es ist nicht ohne Interesse, daß die Meerschweinchen, welche ihrer ganzen Entwicklung nach kaum mehr zu den Säugetieren zu rechnen sind, auch bei der Aufnahme von Grünfutter in der ersten Zeit nach der Geburt eine so rasche Gewichtszunahme zeigen. Die Meerschweinchen werden bekanntlich sehr entwickelt geboren. Sie sind sofort nach der Geburt imstande, sich selbst mit der Nahrung der Mutter, mit Kohl etc., zu nähren. Das Meerschweinchenweibchen besitzt nur noch zwei inguinal sitzende „Brustdrüsen". Die Milch spielt in der Ernährung des neugeborenen Meerschweinchens fast keine Rolle. Der Umstand, daß die erste Entwicklung dieser Tierspezies trotz einer ganz anderen Ernährung mit derselben Geschwindigkeit erfolgt wie bei den nächsten Verwandten, läßt uns vermuten, daß das Meerschweinchen in früheren Zeiten unentwickelter zur Welt kam und wie die übrigen Säugetiere auf Milchnahrung angewiesen war.

Es ist sehr oft der Gedanke aufgetaucht, ob nicht die Rachitis, die so ungemein verbreitete Kinderkrankheit, auf einen Mangel an Kalk in der Nahrung zurückgeführt werden muß. In der Tat drängt sich diese Vorstellung besonders dann auf, wenn die Muttermilch aus irgend welchen Gründen durch andere Nahrungsstoffe ersetzt werden muß. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß bei der Beurteilung der Wertigkeit eines Ersatzes für die Muttermilch in viel zu einseitiger Weise der Gehalt an Fett, Eiweiß und Kohlehydraten betont worden ist. Man begeht unbedingt einen groben Fehler, wenn der Gehalt an anorganischen Bestandteilen, und zwar jedes einzelnen Elementes nicht mindestens ebenso in Betracht gezogen wird, wie der Gehalt an organischen Stoffen. Ersetzt werden kann nach den allgemeinen Erfahrungen die Muttermilch durch eine andere Milchart nie. Sind wir jedoch gezwungen, zu einem Ersatz zu greifen, so müssen wir dafür sorgen, daß kein Stoff im Minimum sich findet. Gerade an dieser Stelle muß besonders betont werden, daß die Beurteilung eines Ersatzes der Muttermilch nach dem Kalorienwert ein unbedingt falsches Bild von deren Wertigkeit geben kann. Wir dürfen nicht vergessen, daß der Säugling in erster Linie seine Gewebe aufbaut. Es ist deshalb durchaus nicht gleichgültig, wenn die eine oder andere organische Verbindung, sei es z. B. das Fett oder die Kohlehydrate, in den Hintergrund tritt. Für den wachsenden Säugling können in diesem Sinne Kohlehydrate und Fette nicht als gleichwertig bezeichnet werden. Die Isodynamie hat nur Geltung für den Brennwert dieser Nahrungsstoffe. Beim Säugling wird das Gesetz der Isodynamie nach dieser Richtung zweifelsohne auch gelten, nur prägt der Umstand, daß der Säugling seine Körpersubstanz in ganz gewaltigen Dimensionen vergrößert, seiner Nahrung ein ganz besonderes Gepräge auf. Wir müssen allerdings zugeben, daß durch die Umbildung von Kohlehydraten zu Fett und vielleicht auch durch den umgekehrten Prozeß eine gewisse Vertretung dieser Nahrungsstoffe auch beim Zellaufbau eine Rolle spielen kann.

Mit der Annahme, daß die Ursache der Rachitis im Kalkmangel der Nahrung zu suchen ist, stehen zahlreiche Beobachtungen im Widerspruch. Wir sehen trotz kalkreicher Nahrung, ja selbst bei Ernährung mit Muttermilch — wenn auch viel seltener —, Rachitis auftreten. Man könnte daran denken, daß trotzdem ein Kalkmangel vorliegt, und zwar in dem Sinne, daß infolge gestörter Resorption den Geweben zu wenig Kalk zugeführt wird. Wir kommen mit diesen Erörterungen zu der Frage, in welcher Form der Kalk zur Resorption und Assimilation gelangt. Wir berühren damit eine der wundesten Stellen der ganzen Ernährungsphysiologie. Während unsere Kenntnisse über die Art des Vorkommens der organischen Nahrungsstoffe recht große sind, wissen wir noch sehr wenig über die Art der Bindung der anorganischen Nahrungsstoffe in den natürlichen Nahrungsmitteln. Wir wissen nicht, ob sie als anorganische Salze in ihnen — den Pflanzen- oder den tierischen Geweben — vorhanden sind oder aber, ob komplizierte organische Verbindungen vorliegen, in welche die anorganischen Elemente in mehr oder weniger fester Bindung eingefügt sind. Es wäre ja denkbar, daß z. B. der Kalk nur dann zum Aufbau der Gewebe dienen könnte, wenn er ihnen in bestimmter Bindungsweise zugeführt wird. Eine solche Annahme war zu einer Zeit durchaus gerechtfertigt, in der man synthetische Prozesse im tierischen Organismus gar nicht vermutete. Nachdem wir jedoch gesehen haben, daß die tierischen Zellen zum Teil recht komplizierte chemische Umwandlungen und Synthesen vollziehen können, gewinnt die Annahme, daß sie auch anorganische Salze ihren Grundstoffen einfügen können, sehr an Wahrscheinlichkeit.

Sind wir auch über die Art der Bindung des Kalkes in den gewöhnlichen Nahrungsmitteln wenig unterrichtet, so dürfen wir andrerseits erwarten, daß eine Aufklärung der Bindungsart des Kalkes in der Milch uns am besten einen Einblick in die aufgeworfenen Fragen gibt. Es sind verschiedene Möglichkeiten vorhanden. Es ist denkbar, daß der Kalk in der Milch an die Eiweißstoffe in irgend einer Art gebunden ist oder aber, daß er als anorganisches Salz gelöst in ihr enthalten ist. Daß jedenfalls in der Milch der Kalk in keiner festen Bindung vorhanden ist, beweist der folgende Versuch von *Bunge*.[1]) Verdünnt man Kuhmilch mit Wasser, und fällt man das Kaseïn durch vorsichtiges Ansäuern mit Essigsäure in der Kälte, so findet man nur Spuren von Kalk in dem Eiweißniederschlage. Wird das Filtrat vom Kaseïn eingeengt und aufgekocht, so erhält man das Globulin und Albumin der Milch. Diese Proteïne enthalten gleichfalls nur wenig Kalk. Es ist nicht unmöglich, ja sogar sehr wahrscheinlich, daß diese geringe Menge von Kalk mechanisch von den beiden Eiweißkörpern mitgerissen worden ist, und somit keine Bindung des Albumins oder Globulins mit Kalk vorliegt. Die Hauptmenge des Kalkes fand sich im Filtrat des letzteren Eiweißniederschlages. Nach der Entfernung des Kaseïns und der beiden andern Eiweißkörper erhält man in der verbleibenden Flüssigkeit mit Oxalsäure so-

[1]) *G. v. Bunge:* Der Kalk- und Eisengehalt unserer Nahrung. Zeitschr. f. Biol. **45**. 532. 1901.

fort eine Fällung. Das Filtrat des oxalsauren Kalkes wurde mit etwas Soda zur Trockne verdampft und eingeäschert, um so etwa in fester Bindung vorhandenen Kalk nachzuweisen. Die Asche enthielt jedoch nur Spuren von Kalk. Es kann sich nach diesen Beobachtungen auf alle Fälle nur um sehr lockere, salzartige Verbindungen zwischen Kalk und Milcheiweiß handeln. Schon verdünnte Essigsäure genügt, um den Kalk abzuspalten! Ob auch noch andere organische Verbindungen der Milch den Kalk neben Phosphorsäure in Lösung halten, ist noch nicht genauer festgestellt.[1])

Aus diesen Beobachtungen *Bunges* geht unzweifelhaft hervor, daß der Kalk als solcher resorbierbar und assimilierbar ist. Man könnte gegen diese Annahme den Einwand erheben, daß die Möglichkeit vorliegt, daß der Kalk im Darme zunächst an organische Substanzen gebunden wird, und dann erst zur Resorption gelangt, und daß diese an das Vorhandensein solcher Verbindungen geknüpft ist. Andrerseits ist hervorzuheben, daß die Bindung des Kalkes im Darmkanal selbst nur eine höchst lockere, d. h. eine salzartige sein kann, denn es ist nicht anzunehmen, daß in diesem irgend welche festere Bindungen entstehen können. Diese lockeren Bindungen haben nun den Zweck, den Kalk in Lösung zu bringen, mit dem Assimilationsprozeß haben sie sicher kaum etwas zu tun. Wir gehen nicht fehl, wenn wir annehmen, daß jede Kalkverbindung, wenn sie im Darm in eine lösliche Form übergehen kann, resorbierbar und assimilierbar ist.

Wir haben bis jetzt keine Anhaltspunkte für die Annahme, daß der Rachitis eine herabgesetzte Resorptionsfähigkeit des Darmes für Kalk zugrunde liegt.[2]) Es dürfte vielmehr der Grund der mangelhaften Verkalkung der Knochen in der verminderten Assimilation des Kalkes zu suchen sein. Diese hat aber höchstwahrscheinlich nicht als Ursache die etwa in ungeeigneter Bindung den Geweben zugeführten Kalkverbindungen. Die Ursache liegt vielmehr in der mangelhaften Funktion der normalerweise den Kalk assimilierenden Zellen. Mit dieser Auffassung steht der Befund, der an rachitischen Knochen erhoben wird, in bestem Einklang. Vor allem fällt eine Überproduktion von seiten des osteoplastischen Gewebes auf. Sie führt zu keinem festen Knochen, sondern zu kalklosem, sogenanntem osteoiden Gewebe. Auffallend ist, daß zur gleichen Zeit eine vermehrte Resorption bereits gebildeten Gewebes statthat. Wir gehen gewiß nicht fehl, wenn wir auch die Rachitis als eine Stoffwechselstörung bestimmter Zellgruppen auffassen und auch hier die Zelle als Assimilationsorgan in den Vordergrund stellen. Wir möchten damit hervorheben, daß bei der Assimilation des Kalkes nicht diesem selbst die Hauptrolle zufällt. Ebenso wichtig ist der andere Komponent, den wir nach unseren jetzigen Kennt-

[1]) *L. Vaudin* (Annal. de l'Institut Pasteur. 8. 502. 1894) macht noch darauf aufmerksam, daß die Menge der Zitronensäure der Milch dem Kalkgehalt proportional ist. An eine direkte Lösung des Kalkes durch diese Säure ist nicht zu denken, es ist jedoch möglich, daß sie indirekt mit anderen organischen Stoffen bei der Lösung des Kalkes mitwirkt.

[2]) *J. G. Rey:* Weitere klinische Untersuchungen über Resorption und Ausscheidung des Kalkes. Deutsche medizin. Wochenschr. Nr. 35. 569. 1895.

nissen nicht schärfer formulieren können, und deshalb ganz allgemein als Plasma bezeichnen. Es soll damit nichts über die Art des Vorkommens des Kalkes in den einzelnen Zellen ausgesagt sein. Wir sind auch vorläufig nicht imstande, uns den Verkalkungsprozeß bei der Knochenbildung exakt vorzustellen. Wir wissen nicht, ob das von rachitischen Knochen gebildete osteoide Gewebe den Kalk überhaupt nicht aufnehmen kann, oder aber, ob ihm die Fähigkeit abgeht, den in Lösung gehaltenen Kalk zur Ablagerung zu bringen. Erinnern wir uns an das über die Wechselbeziehungen der einzelnen Ionen zueinander Gesagte, so ist es verlockend, die Überproduktion an osteoiden Geweben unter jenen Gesichtspunkten zu betrachten.[1]) Wir haben gesehen, daß $CaCl_2$ z. B. gegen NaCl antagonistisch wirken kann und haben aus allen derartigen Erscheinungen geschlossen, daß nur durch das Zusammenwirken aller in der Zelle vorhandenen anorganischen Elemente eine Garantie für den normalen Ablauf der Funktion der Zelle gegeben ist. Fehlt ein Element, so wird unbedingt eine Störung eintreten müssen. Es fehlt das Gegengewicht, und so kann die Wirkung des einen Ions, oder die einer Gruppe gleich wirkender Ionen in den Vordergrund treten. Mit diesen Ausführungen soll nur betont werden, daß die Ursache der Rachitis nach allem, was wir wissen, im allgemeinen nicht auf einen Kalkmangel der Nahrung und auch nicht auf seine mangelhafte Resorption zurückzuführen ist, und wir auch vorläufig keinen Grund haben, anzunehmen, daß der Kalk den Geweben bei der Rachitis in einer Form zugeführt wird, die für die Zellen nicht assimilierbar ist. Die Ursache der Rachitis liegt zweifelsohne viel tiefer und ist in der Organisation und dem Stoffwechsel der betreffenden Gewebe und Zellen selbst begründet. Zugunsten dieser Auffassung spricht auch der ganze Verlauf der Rachitis, die ja meistens „ausgewachsen" wird. Anzunehmen, daß in späteren Jahren die Nahrung kalkreicher wird, liegt kein Grund vor, im Gegenteil wird in der ersten Zeit, in der die Milchnahrung noch vorwiegt, zweifelsohne dem Organismus mehr Kalk zugeführt als später.

Daß bei künstlich herabgesetzter Kalknahrung das Wachstum der Knochen geschädigt wird, ist a priori anzunehmen. *Forster*[2]) und *Erwin Voit*[3]) fütterten junge Hunde mit Fleisch, Fett und kalkfreiem Wasser.

[1]) *G. H. A. Clowes* und *W. S. Frisbie* (Beziehungen zwischen der Wachstumsgröße, dem Alter und dem Kalium- und Calciumgehalt von Mäusetumoren [Adeno-Carcinome, *Jensen*]. Americ. Journal of Physiol. **14**. 173. 1905) haben gefunden, daß rasch wachsende Adeno-Carcinome bei Mäusen viel Kali und wenig Kalk enthalten. Bei langsam wachsenden wechselt dieses Verhältnis. Es ist noch verfrüht, aus diesen Befunden bestimmte Schlüsse zu ziehen. Es ist schwer zu entscheiden, welcher Vorgang primär oder sekundär ist, ob der vermehrte Kalkgehalt z. B. die das Wachstum anscheinend beschleunigende Wirkung des Kaliums aufhebt, oder ob sekundär in der absterbenden oder doch geschwächten Zelle Kalk eingelagert wird. Immerhin verdienen Studien nach dieser Richtung Beachtung.

[2]) *J. Forster:* l. c. Zeitschr. f. Biol. Bd. **9**. 369. 1873 und: Über die Nahrung des Körpers, speziell der Knochen an Kalk bei ungenügender Kalkzufuhr. Ebenda. **12**. 464. 1876.

[3]) *Erwin Voit:* Über die Bedeutung des Kalkes für den tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biol. **16**. 85. 1880.

Bald machte sich mangelhafte Skelettentwicklung bemerkbar. Ferner beobachteten *Chossat*[1]) und später *C. Voit*[2]), daß ausgewachsene Tauben, welche ein Jahr lang ausschließlich mit gewaschenen Weizenkörnern und destilliertem Wasser ernährt worden waren, ein sehr mangelhaft aufgebautes Skelett besaßen. Die Knochen waren sehr brüchig, der Schädel und das Brustbein ganz dünn und siebartig durchlöchert. Diese Versuche beweisen nur, daß das Knochensystem zu seinem Wachstum und zu seiner Erhaltung des Kalkes bedarf. Mit der Rachitis haben die beobachteten Befunde sicher nichts zu tun. Besonders die bei den Tauben gemachten Beobachtungen erinnern sehr an die Osteoporose, den Knochenschwund, der bei alten Leuten speziell an der Schädeldecke ein häufiger ist und offenbar eine mangelhafte Ernährung des Knochens als Ursache hat.

Wir haben bis jetzt den Stoffwechsel des tierischen Organismus nur in zwei Perioden verfolgt, nämlich während des Wachstums und nach dessen Beendigung. Eine besondere Beobachtung bezüglich des Gehaltes der Nahrung an anorganischen Salzen erfordert der mütterliche Organismus während der Schwangerschaft und während der Laktation. In dieser Zeit lebt der werdende kindliche Organismus ausschließlich auf Kosten des mütterlichen. Reichen die durch die Nahrung diesem zugeführten Stoffe nicht aus, dann greift er zu den eigenen Vorräten und schließlich über diese hinaus zum Abbau der eigenen Gewebe. Die entstehende Frucht entwickelt sich unaufhaltsam weiter, und zwar auch dann, wenn der mütterliche Organismus hungert. Auch bei diesen ganzen Prozessen müssen gewaltige Stoffwanderungen vor sich gehen. Unsere Kenntnisse dieser Vorgänge sind noch außerordentlich dürftig. Einen Einblick in die Aufnahme der anorganischen Bestandteile geben die Untersuchungen von *Hugonnenq*[3]), deren Resultate in der nachfolgenden Tabelle enthalten sind:

Alter des Fötus	Geschlecht	Gewicht: des Fötus in *kg*	Gewicht: der Asche in *g*	Fe_2O_3: des gesamten Organismus	Fe_2O_3: auf 100 *g* Asche berechnet
4½ Monate	♀	0·52	14·00	0·06	0·43
5 „	♀	0·57	18·72	0·06	0·33
5 „	♀	0·80	18·36	0·07	0·40
5—5½ „	♀	0·12	28·07	0·11	0·38
5½ „	♀	1·29	32·98	0·13	0·38
6 „	♀	1·17	30·77	0·12	0·39
Gegen Ende der Schwangerschaft	♂	2·72	96·76	0·38	0·40
„ „ „ „	♂	3·30	106·16	0·42	0·40

[1]) *Th. Chossat:* Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **14**. 451. 1842.

[2]) *C. Voit:* Berichte der Versammlung Deutscher Naturforscher zu München. 243. 1877.

[3]) *L. Hugonnenq:* Recherches sur la statique des élements minéraux et partiulièrement du fer chez le foetus humain. Compt. rend. de l'Acad. d. Sciences. **128**. 1054. 1899.

Wir sehen aus diesen Zahlen, daß gegen Ende der Schwangerschaft ganz plötzlich eine auffallend starke Aufnahme an anorganischen Bestandteilen durch den Fötus stattfindet. In den letzten drei Monaten assimiliert der werdende Organismus fast doppelt soviel anorganische Salze als in den ersten sechs Monaten seiner Entwicklung. Im ganzen entzieht er dem mütterlichen Organismus rund 100 *g* Aschenbestandteile. Eisen nimmt er im ganzen 0·294 *g* (= 0·42 *g* F_2O_3) auf. Auch dieses entnimmt er hauptsächlich erst gegen Ende der Schwangerschaft. Man gewinnt den Eindruck, als ob der Fötus, um auf alle Eventualitäten, die unmittelbar nach der Geburt seine Ernährung gefährden könnten, vorbereitet zu sein, noch rasch mächtige Reserven anlegt.

Auch nach der Geburt wächst der kindliche Organismus auf Kosten des mütterlichen. Nun vermittelt die Milch den Stoffaustausch. Einen Einblick in die von dem mütterlichen Organismus aufzubringenden Stoffe ergeben die folgenden Zahlen. Ein menschlicher Säugling von einem halben Jahre nimmt pro Tag einen Liter Milch auf. Diese Menge enthält die einzelnen Bestandteile in folgenden Mengenverhältnissen[1]): Wasser 87·58 *g*, Kaseïn 8·0 *g*, Albumin 12·1 *g*, Fett 37·4 *g*, Milchzucker 63·7 *g*, Asche 3·0 *g*. Die letztere setzt sich zusammen aus: 1·083 *g* Kali, 0·275 *g* Natron, 0·499 *g* Kalk, 0·065 *g* Magnesia, 0·007 *g* Eisenoxyd, 0·682 *g* Phosphorsäure, 0·551 *g* Chlor.

Diese Mehrausgaben an Stoffen müssen im Haushalte des mütterlichen Organismus zum Ausdruck kommen und auf sie muß bei der Wahl der Nahrung Rücksicht genommen werden. Auch bei der Ernährung des säugenden Organismus darf unter keinen Umständen das Hauptgewicht auf den Kalorienwert der Nahrung gelegt werden. Auch hier ist in erster Linie auf die Zusammensetzung der Nahrung zu achten, denn die Milch soll nicht nur dem Säugling Brennstoffe zuführen, sondern vor allen Dingen auch Baumaterial. Kann der kindliche Organismus wahrscheinlich auch aus Kohlehydraten Fett und auch aus Eiweiß z. B. Zucker bilden, so sind derartige Umwandlungen bei den anorganischen Salzen gänzlich ausgeschlossen. Auch die Annahme einer Vertretung des einen Salzes durch ein verwandtes ist nach der schon angeführten spezifischen Wirkungsweise der einzelnen Ionen nicht mehr haltbar. Aus diesen Gründen ist es vollkommen berechtigt, wenn für den Gehalt der Milch resp. des Ersatzes der Milch an den verschiedenen Aschenbestandteilen mehr Aufmerksamkeit gefordert wird.

Es wäre unrichtig, irgend ein anorganisches Salz als besonders wichtig zu betrachten. Wir sind vorläufig ganz außerstande, den Wert der einzelnen Salze abzuschätzen. Wie wir früher schon betont haben, sind fast alle anorganischen Salze in den gewöhnlichen Nahrungsmitteln ebenso reichlich vorhanden als in der Milch. Eine Ausnahme macht nur der Kalk.

---

[1]) Mittel aus 173 Analysen. Siehe *J. Koenig:* Die menschlichen Nahrungs- und Genußmittel. 4. Auflage. Julius Springer. Berlin 1904.

100 *g* Trockensubstanz enthalten in Milligramm Kalk[1]):

Rindfleisch	400	Pflaumen	166
Weißbrot	46	Frauenmilch	243
Grahambrot	77	Eidotter	380
Kartoffeln	100	Erdbeeren	483
Erbsen	137	Kuhmilch	1510

Diese kleine Übersicht zeigt, daß eine vorwiegend aus Fleisch zusammengesetzte Nahrung für die Ernährung des säugenden Organismus nicht zweckmäßig erscheint. Sehr reich an Kalk sind Eidotter und vor allem die Kuhmilch. Wir können uns a priori wohl denken, daß der mütterliche Organismus während der gesamten an ihn gebundenen Entwicklung des Kindes durch Armut der Nahrung an Kalk leiden wird, und daß er gezwungen wird, über seine Reserven hinaus von seinem eigenen Bestande abzugeben.

Wir kennen nun eine nicht sehr häufige schwere Erkrankung des Knochensystems während der Schwangerschaft, die Osteomalakie, bei der die Knochen mehr und mehr von ihren festen Bestandteilen verlieren und schließlich pergamentartig dünn und biegsam werden. Es ist naheliegend, diese Erkrankung in Beziehung zu dem gesteigerten Kalkbedürfnis des mütterlichen Organismus zu setzen. Der kindliche Organismus wächst auf Kosten der Gewebe der Mutter! Gegen eine solche Annahme spricht jedoch unsere ganze Kenntnis dieser Krankheit. Sie ist namentlich in bestimmten Gegenden besonders häufig.[2]) Ihr Auftreten ist nicht unbedingt an die Schwangerschaft gebunden. Sie kommt hier jedoch am auffallendsten zur Beobachtung und nimmt gerade hier oft einen rapiden Verlauf. Schon das histologische Bild des osteomalakischen Knochens belehrt uns, daß ein einfacher Schwund an Kalksalzen nicht vorliegen kann. Man beobachtet allerdings in erster Linie eine Entkalkung der einzelnen Knochenbälkchen. Daneben findet gleichzeitig, von Fall zu Fall an Intensität wechselnd, eine Neubildung von osteoidem Gewebe statt. Ganz besonders deutlich wird die Annahme, daß die Osteomalakie, d. h. die Entkalkung der Knochen in keinem direkten Zusammenhang mit der Entwicklung des Fötus steht, durch Beobachtungen des Stoffwechsels bei dieser Krankheit. So fanden *Goldthwait*, *Painter*, *Osgood* und *Mc. Crudden*[3]) bei einer Zufuhr von 4·56 *g* Kalk in der Nahrung eine Ausscheidung von 3·859 *g* durch den Urin und 1·80 *g* durch die Fäzes. Somit hat der Organismus 1·10 *g* Kalk verloren. Mit der Entkalkung geht eine Bildung organischer Substanz Hand in Hand. Diese zeichnet sich durch einen hohen Schwefel- und einen niedrigen Phosphorgehalt aus. Eigentümlicherweise wird gleichzeitig mit der gesteigerten Kalkausfuhr Magnesium im Organismus zurückgehalten. Hält man diese Beobachtungen zusammen, so gewinnt

[1]) *G. v. Bunge:* Der wachsende Zuckerkonsum und seine Folgen. Zeitschr. f. Biol. **41**. 155. 1900.

[2]) Vgl. u. a. *L. Gelpke:* Die Osteomalakie im Ergolztale. Basel 1891.

[3]) *J. E. Goldthwait, C. F. Painter, R. B. Osgood und F. H. Mc. Crudden:* Untersuchungen über den Stoffwechsel bei Osteomalakie. American Journal of Physiology. **14**. 389. 1905.

man unbedingt den Eindruck, daß keine im Interesse des kindlichen Organismus stattfindende Kalkabgabe statthat, sondern daß offenbar eine schwere Störung im Stoffwechsel des Knochengewebes vorliegt, die natürlich ihrerseits sehr wohl indirekt mit den großen Umwälzungen, die der gesamte Stoffwechsel des mütterlichen Organismus durch die Einschaltung eines neu entstehenden Wesens erleiden muß, im Zusammenhang stehen können. Aber wie bei der Rachitis der Kalk eine mehr passive Rolle spielt, ja höchstwahrscheinlich in gar keiner direkten Beziehung zu dieser Krankheit steht, so ist auch hier der Kalkschwund als etwas Sekundäres aufzufassen. Der Kalk wird aus seinem Verbande mit dem Knochengewebe losgelöst und als unbrauchbar aus dem Organismus ausgeschieden. Das Primäre ist eine Störung im Haushalt des Knochengewebes. Man hat vielfach angenommen, daß die Ursache der Entkalkung das Auftreten von Säuren sei. Man schloß dies aus der Beobachtung, daß im Harn von Osteomalakischen Milchsäure gefunden worden ist. Das Auftreten von Milchsäure beweist jedoch nach dieser Richtung gar nichts. Wir kennen Fälle von Osteomalakie, bei denen keine Milchsäure im Urin aufgefunden wurde, und wissen andrerseits, daß diese Säure unter den verschiedensten Umständen im Harn auftreten kann, ohne daß der Kalkbestand der Knochen irgendwie beeinflußt wird. Das Auftreten von Milchsäure im Urin beweist ja auch gar nichts über den Ort ihrer Entstehung. Der Annahme, daß bei der Osteomalakie Milchsäure gerade im Knochengewebe zur Bildung gelangt und die Auflösung des Kalkes besorgt, fehlt jede Grundlage.[1])

Ein eigentümliches Licht auf das Wesen der Osteomalakie hat der Befund von *Fehling*[2]) geworfen, daß durch Kastration diese Krankheit zum Stillstand gebracht werden kann. Es findet nach dieser wieder Kalkretention statt. Das neugebildete osteoide Gewebe verkalkt. Vorläufig können wir uns nur mit der Annahme behelfen, daß durch den Wegfall der Ovarien der gesamte Stoffwechsel und damit auch der des Knochengewebes wieder in normale Bahnen gelenkt wird. Wir können wohl vermuten, daß die Ovarien durch Abgabe eines den Stoffwechsel beeinflussenden Stoffes die angeführten Störungen hervorrufen. Jeder nach dieser Richtung aufgestellten Hypothese fehlt bis jetzt eine sichere Grundlage. Wir müssen uns einstweilen mit der Beobachtung begnügen und erwarten von weiteren Untersuchungen eine volle Aufklärung der eigentümlichen Wechselwirkungen zwischen den Ovarien und dem Knochengewebe.

---

[1]) Vgl. u. a. *C. Schmidt:* Knochenerweichung durch Milchsäurebildung. *Liebigs* Annalen. **61**. 329. 1847. — *Moers* und *Muck:* Beiträge zur Kenntnis der Osteomalakie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **5**. 485. 1869. — *M. Nencki* und *N. Sieber:* Über das Vorkommen von Milchsäure im Harn bei Krankheiten. Journal für prakt. Chemie. **26**. S. 43. 1882. — *M. Levy:* Chemische Untersuchungen über osteomalakische Knochen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **19**. 239. 1894.

[2]) *H. Fehling:* Über Wesen und Behandlung der puerperalen Osteomalakie. Arch. f. Gynäk. **39**. 171. 1891 und: Weitere Beiträge zur Lehre von der Osteomalakie. Ebenda. **48**. 472. 1895. — Vgl. auch *Winckel:* Sammlung klinischer Vorträge. N. F. Nr. 71.

Vorlesung XVII.

Anorganische Nahrungsstoffe.

II.

Wir sind bei der Beurteilung des Bedürfnisses des tierischen Organismus an anorgischen Bestandteilen von der Milch ausgegangen. Es ist dies insofern gerechtfertigt, als sie sicher alle anorganischen Salze, die zur Entwicklung des wachsenden Individuums notwendig sind, in den richtigen Mengenverhältnissen enthält. Für den erwachsenen Organismus haben wir im allgemeinen für eine genügende Zufuhr dieser Nahrungsstoffe — mit Ausnahme der besprochenen Fälle (Schwangerschaft, Laktation) — kaum zu sorgen. Unsere gemischte Kost enthält alle anorganischen Bestandteile in genügender Menge, es sei denn, daß aus sozialen Gründen die Ernährung mit einem einseitigen, nicht vollwertigen Material erzwungen wird. Wir werden noch auf diesen Punkt zurückkommen.

Bei der Vergleichung der Zusammensetzung der Milch mit derjenigen der übrigen Nahrungsstoffe haben wir bis jetzt eine auffallende Tatsache ganz außer acht gelassen, nämlich den niedrigen Eisengehalt der Milch. Es gibt in der Tat nicht viele Nahrungsstoffe, welche einen geringeren Eisengehalt aufweisen als diese, wie die folgende, nach aufsteigenden Eisenwerten geordnete Tabelle zeigt[1]):

Auf 100 *g* Trockensubstanz kommen:

	Milligramm		Milligramm
Zucker	0	Reis	1·0—2·5
Hühnereiweiß	0	Gerstengraupen	1·4—1·5
Honig	1·2	Orangen	1·5
Kirschen (rote)	1·2	Weißbrot	1·5

[1]) *G. v. Bunge:* Der Kalk- und Eisengehalt unserer Nahrung. Zeitschr. f. Biol. **45**. 532. 1901. — Vgl. auch *Emil Häusermann:* Die Assimilation des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **23**. 555. 1897.

	Milligramm		Milligramm
Weizenmehl (gebeutelt)	1·6	Heidelbeeren	5·7—6·4
Reineclauden	1·8	Kartoffeln	6·4
Kirschen (schwarze)	1·9	Erbsen	6·2—6·6
Äpfel	1·9	Bohnen (weiße)	8·3
Birnen	2·0	Karotten	8·6
Datteln	2·1	Walderdbeeren	8·1—9·3
Kuhmilch	2·3	Weizenkleie	8·8
Frauenmilch	2·3—3·1	Linsen	9·5
Kakaobohnen	2·5	Mandeln (braune Häute)	9·5
Pflaumen	2·8	Haselnüsse „ „	12·7
Himbeeren	3·7—3·9	Löwenzahn (Blätter)	14·3
Feigen	3·7—4·0	Rindfleisch	16·9
Haselnüsse (geschälte)	4·3	Spargeln	20·0
Roggen	3·7—4·9	Eidotter	10—24
Kohl (ätiol. Blätter)	4·5	Kohl (äußere dunkelgrüne	
Gerste	4·5	Blätter des Kopfes)	17—38
Mandeln (geschälte)	4·9	Spinat	33—39
Weizen	5·5	Schweineblut	226
Trauben (Malaga)	5·6	Hämatogen	290
Kohl (hellgrüne Blätter)	5·6	Hämoglobin	340

Der auffallend niedrige Gehalt der Milch an einem anorganischen Elemente, dem wir eine große Bedeutung zuzuschreiben gewohnt sind, ist sehr auffallend. Das Eisen bildet bekanntlich einen wichtigen Bestandteil des Hämoglobins. Nun hat uns die Gegenüberstellung der Aschenbestandteile des Säuglings und derjenigen der Milch gezeigt, daß ersterer einen der Milch gegenüber sehr hohen Gehalt an Eisen zeigt. Diese Erscheinung erklärt sich am ungezwungensten mit der Annahme, daß das neugeborene Tier bei der Geburt einen Eisenvorrat mit auf seinen ersten Lebensweg erhält. Der mütterliche Organismus kann dem Jungen seine Vorräte auf zwei Wegen abgeben, einmal durch die Plazenta und später durch die Milchdrüse. Offenbar wird aus irgend einem Grunde beim Eisen der erstere Weg bevorzugt. In Übereinstimmung mit diesen Befunden, konnte *Bunge* [1]) zeigen, daß der Eisengehalt des neugeborenen Kaninchens zur Zeit der Geburt bei weitem am höchsten ist und von da ab Tag für Tag abfällt, um schließlich am Ende der Laktationsperiode ein Minimum zu erreichen, das sofort wieder behoben wird, wenn das junge Tier zu anderem, eisenreicherem Futter übergeht. Die folgende Tabelle gibt die Resultate *Bunges* wieder:

---

[1]) *G. v. Bunge:* Weitere Untersuchungen über die Aufnahme des Eisens in den Organismus des Säuglings. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **16**. 173. 1892 und: Über die Aufnahme des Eisens in den Organismus des Säuglings. Nachtrag. Ebenda. **17**. 63. 1893.

Alter der Kaninchen	Milligramm Eisen auf 100 *g* Körpergewicht	Alter der Kaninchen	Milligramm Eisen auf 100 *g* Körpergewicht
Embryonen nach zunehmendem Körpergewicht geordnet	6·4 8·5 9·0	13 Tage nach der Geburt	4·5
		17 „ „ „ „	4·3
		22 „ „ „ „	4·3
1 Stunde nach der Geburt	18·2	24 „ „ „ „	3·2
1 Tag „ „ „	13·9	27 „ „ „ „	3·4
4 Tage „ „ „	9·9	35 „ „ „ „	4·5
5 „ „ „ „	7·8	41 „ „ „ „	4·2
6 „ „ „ „	8·5	46 „ „ „ „	4·1
7 „ „ „ „	6·0	74 „ „ „ „	4·6
11 „ „ „ „	4·3		

Die Kaninchen nähren sich rund drei Wochen von Muttermilch. Wir sehen aus den vorliegenden Zahlen, daß mit diesem Zeitpunkte auch der niederste Eisengehalt zusammenfällt. Ist die Annahme richtig, daß der mütterliche Organismus dem Neugeborenen einen Eisenvorrat mit auf den Weg gibt, der dann während der Laktationsperiode mehr und mehr aufgebraucht wird, so ist zu erwarten, daß das Meerschweinchen zur Zeit der Geburt kein solches Maximum an Eisen besitzt, denn ein Vorrat ist bei diesem nicht nötig, weil es ja sofort, nachdem es geboren ist, eisenreiches grünes Futter aufnehmen kann. In der Tat trifft, wie *Bunge* nachgewiesen hat, diese Annahme zu, wie die folgende Übersicht beweist:

Alter der Tiere	Milligramm Eisen auf 100 *g* Körpergewicht	Alter der Tiere	Milligramm Eisen auf 100 *g* Körpergewicht
Embryonen	4·6 4·4 5·6 5·3	5 Tage nach der Geburt	5·7
		9 „ „ „ „	4·4
		15 „ „ „ „	4·4
		22 „ „ „ „	4·4
6 Stunden nach der Geburt	5·0	25 „ „ „ „	4·5
$1^1/_2$ Tage „ „ „	6·0	53 „ „ „ „	5·2
3 „ „ „ „	5·4		

Hier bemerken wir kein Maximum des Eisengehaltes nach der Geburt gegenüber den späteren Perioden und auch kein Minimum.

Es fragt sich nun, auf welche Weise man den Umstand erklären soll, daß der tierische Organismus in der Regel dem werdenden Individuum einen Eisenvorrat bei der Geburt mitgibt und dafür den Eisengehalt der Milch um so geringer ausfallen läßt. *Bunge* hat die Vermutung ausgesprochen, daß die Assimilation der Eisenverbindungen eine offenbar

schwierige ist. Der mütterliche Organismus geht deshalb mit dem erworbenen Vorrate sehr sparsam um und wählt zur Übergabe an das Junge lieber den sicheren Weg durch die Plazenta als den von verschiedenen äußeren Umständen abhängigen durch den Darmkanal des Säuglings.

Die Bedeutung dieses Eisenvorrates könnte jedoch auch nach einer anderen Richtung zu liegen. Es ist in erster Linie zu entscheiden, in welcher Form dieses Eisen im Organismus des neugeborenen Tieres deponiert ist. Wir können uns wohl vorstellen, daß das Eisen zum Teil wenigstens in irgend einer Vorstufe des Hämoglobins bereit liegt, um je nach Bedarf als Hämoglobin Verwendung zu finden. Andrerseits war noch die Möglichkeit gegeben, daß das neugeborene Tier zum vorneherein einen großen Vorrat an Hämoglobin erhält. In der Tat braucht das oft ganz hilflose, nackte, in der ersten Zeit nach der Geburt so außerordentlich rasch wachsende Junge zum Ersatze der großen Wärmeverluste und all der übrigen zahlreichen Oxydationsprozesse eine reichliche Sauerstoffzufuhr und damit auch reichlich Hämoglobin. Daß in der Tat bei der Geburt der Hämoglobingehalt pro Kilogramm Körpergewicht am höchsten ist, zeigt folgende Übersicht.[1])

Kaninchen I.

Alter in Tagen	Absolutes Gewicht des Hämoglobins im ganzen Tiere minus Darm	Hämoglobin pro 1000 *g* Körpergewicht
1	0·675	12·61
3	0·699	10·91
6	0·760	6·61
10	0·773	4·87
14	0·981	3·81
18	1·096	3·21
22	1·122	2·41

Kaninchen II.

Alter in Tagen	Absolutes Gewicht des Hämoglobins im ganzen Tiere minus Darm	Hämoglobin pro 1000 *g* Körpergewicht
1	0·836	13·37
3	0·868	11·27
8	0·999	6·44
12	1·083	5·25
18	1·175	4·08
22	**1·384**	**3·01**
28	2·830	5·47

[1]) *Emil Abderhalden:* Das Verhalten des Hämoglobins während der Säuglingsperiode. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **34**. 500. 1902.

Ratten.[1])

Alter in Tagen	Absolutes Gewicht des Hämoglobins im ganzen Tiere minus Darm	Hämoglobin pro 1000 *g* Körpergewicht
1	0·026	12·96
6	0·048	6·42
11	0·064	4·88
22	**0·105**	**4·64**
28	0·221	6·70
32	0·296	7·39

Aus diesen Bestimmungen, die sich bei den Kaninchen auf Tiere eines und desselben Wurfes und bei den Ratten auf Durchschnittswerte einzelner Würfe beziehen, geht hervor, daß die absoluten Hämoglobinzahlen von der Geburt an ganz allmählich ansteigen. Am Ende der Laktation hat sich der Hämoglobingehalt bei den Kaninchen verdreifacht. Die Ratten nahmen, wie die Untersuchung des Magen- und Darminhaltes bewies, etwa am 22. Tage zum erstenmal neben der Muttermilch andere Nahrung auf. Sie hatten während dieser Zeit ihr Hämoglobin verdoppelt. Diese Zunahme von Hämoglobin könnte sehr wohl aus dem Eisengehalt der Milch bestritten werden. Vergleichen wir die pro 1000 *g* Körpergewicht berechneten Hämoglobinzahlen, dann zeigt es sich, daß bei der Geburt ein ganz auffallend hoher Hämoglobinwert vorhanden ist, der mit steigendem Gewichte der Tiere mehr und mehr abfällt, um gegen Ende der Laktation den niedrigsten Grad zu erreichen. Dieses Minimum wird um so auffallender, wenn man bedenkt, daß das erwachsene Kaninchen pro Kilogramm Körpergewicht Hämoglobinwerte von 7—10 aufweist. Sobald denn auch die Milchnahrung mit eisenreichem grünem Futter vertauscht wird, steigen mit den absoluten auch die relativen Hämoglobinwerte ganz bedeutend an.

Es war nun von Interesse, festzustellen, wieviel Eisen in anderer Bindung als im Hämoglobin im neugeborenen Kaninchen vorhanden ist. In der folgenden Tabelle ist das Hämoglobineisen unter der Annahme, daß das Kaninchenhämoglobin 0·336% Eisen[2]) enthält, berechnet worden. Dieses Eisen ist von den von *Bunge*[3]) pro 1000 *g* Körpergewicht festgestellten Eisenmengen abgezogen, und so das nicht als Hämoglobineisen vorhandene Eisen festgestellt.[4])

[1]) Jedem Tag entspricht ein ganzer Wurf.

[2]) *O. Zinoffsky:* Über die Größe des Hämoglobinmoleküls. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **10**. 32. 1885.

[3]) l. c.

[4]) Diese Berechnungen sind natürlich nicht genau und können nur einen relativen Wert beanspruchen.

Kaninchen I.

Alter in Tagen	Absolutes Gewicht des Hämoglobins im ganzen Tier minus Darm	Hämoglobin pro 1000 *g* Körpergewicht berechnet	Eisen als Hämoglobin pro 1000 *g* Körpergewicht in Milligramm	Gesamteisen pro 1000 *g* Körpergewicht in Milligramm nach *Bunge*	Nicht als Hämoglobin vorhandenes Eisen pro 1000 *g* Körpergewicht in Milligramm
1	0·675	12·61	42	139	97
3	0·699	10·91	37	99	62
4	—	—	—		
6	0·760	6·61	22	85	63
10	0·773	4·87	16	43	27
11	—	—	—		
13	—	—	—	45	32
14	0·981	3·81	13		
17	—	—	—	43	32
18	1·096	3·21	11		
22	1·122	2·41	8	43	35

Kaninchen II.

Alter in Tagen	Absolutes Gewicht des Hämoglobins im ganzen Tier minus Darm	Hämoglobin pro 1000 *g* Körpergewicht berechnet	Eisen als Hämoglobin pro 1000 *g* Körpergewicht in Milligramm	Gesamteisen pro 1000 *g* Körpergewicht in Milligramm nach *Bunge*	Nicht als Hämoglobin vorhandenes Eisen pro 1000 *g* Körpergewicht in Milligramm
1	0·836	13·37	45	139	94
3	0·868	11·27	38	99	61
4	—	—	—		
7	—	—	—	60	38
8	0·999	6·44	22		
11	—	—	—	43	25
12	1·083	5·25	18		
17	—	—	—	43	29
18	1·175	4·08	14		
22	**1·384**	**3·01**	**10**	**43**	**33**
27	—	—	—	34	16
28	2·830	5·47	18		

Aus diesen Tabellen geht deutlich hervor, daß kurz nach der Geburt ein ganz beträchtlicher Teil des Eisens in anderer Form als in der des Hämoglobins vorhanden ist. Dieses Eisen nimmt an Menge in den ersten Tagen nach der Geburt rasch ab und wird ganz offenbar zur Hämoglobinbildung herangezogen. Schon nach dem 6. Tage nach der Geburt bleiben die pro 1000 *g* Körpergewicht berechneten Eisenzahlen, die sich auf das

nicht in Form von Hämoglobin vorhandene Eisen beziehen, ziemlich konstant. Da das Körpergewicht während dieser Zeit fortwährend steigt, muß offenbar neues Eisen in den Geweben abgelagert werden. Dieses Eisen entstammt der Milch. Andrerseits nehmen auch die Hämoglobinwerte dauernd zu. Jedenfalls geben die angeführten Eisenzahlen den Minimalwert der Gewebe des Kaninchens an Eisen an, der mit großer Zähigkeit festgehalten wird. Aus diesen Gesichtspunkten heraus verstehen wir, weshalb das neugeborene Tier einen so großen Eisenvorrat erhält. Es bildet in der ersten Zeit viel Hämoglobin, und es müßte somit der Eisengehalt der Milch, um diesem Bedürfnisse zu genügen, in der ersten Zeit ein besonders hoher sein. Nun scheinen aber im großen und ganzen die Zellen der Milchdrüsen auf ein bestimmt zusammengesetztes Sekret eingestellt zu sein. Die Aufgabe der Drüsenzellen wird jedenfalls durch die Abgabe eines Vorrates an Eisen an das neugeborene Tier wesentlich erleichtert. Wie *Hugonnenq*[1]) für den menschlichen Fötus nachgewiesen hat, beginnt die Eisenaufstapelung in vollem Umfange erst in den letzten drei Monaten. Einen Rückschluß auf die Assimilation des Nahrungseisens in der Hinsicht, daß das Eisen besonders schwer resorbier- und assimilierbar ist, gestatten somit die vorliegenden Beobachtungen auf keinen Fall.

Die mitgeteilten Versuche sind noch nach einer anderen Hinsicht von Interesse. Sie zeigen, daß die Eisenvorräte des Säuglings plus dem Eisen der Milch gegen Ende der Laktation für die Hämoglobinbildung nicht mehr ausreichend sind. Der Organismus befindet sich offenbar im Zustande des Eisenhungers. Sobald neben der Milch eisenreiches Futter aufgenommen wird, steigen die Hämoglobinwerte rasch an. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, beim menschlichen Säugling die Ernährung mit Milch nicht über die normale Laktationsperiode (7—9 Monate) auszudehnen, sondern nach dieser zu eisenreicheren Nahrungsstoffen zu greifen.

Das Eisen hat als Nahrungsstoff seit alten Zeiten in der Ernährung des menschlichen Organismus eine Sonderstellung eingenommen, und zwar ist diese hauptsächlich durch das Auftreten des unter dem Namen Bleichsucht, Chlorose bezeichneten Zustandes bedingt. Sie befällt vor allem junge Mädchen in der Vollblüte der Entwicklung. Sie hat ihren Namen von der eigentümlichen, charakteristischen grüngelben Farbe der Haut dieser Patientinnen. Frühzeitig wurde erkannt, daß dieses hervorstechendste Symptom — neben der Blässe der Schleimhäute — auf eine Anämie, eine Blutarmut zurückzuführen ist. Seit alten Zeiten wird diese Krankheit durch Zuführung von Eisen bekämpft. Untersucht man das Blut dieser Kranken, so zeigt sich in erster Linie eine Verminderung der Hämoglobinmenge in der Volumeneinheit. Es ist nicht, wie bei Blutverlusten oder durch andere Ursachen bedingten Anämien, die Zahl der Blutkörperchen und mit dieser der Hämoglobingehalt vermindert, sondern der Hämoglobingehalt des einzelnen Blutkörperchens ist ein geringerer. Während in manchen Fällen

[1]) *L. Hugonnenq:* l. c. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **128**. 1054. 1899.

die Zahl der roten Blutkörperchen eine normale bleibt, sinkt sie doch sehr oft. Uns interessiert diese Krankheit an dieser Stelle nur insofern, als ihr Studium und besonders das der therapeutischen Wirkung des Eisens die Frage nach der Resorption und Assimilation dieses Metalls und damit auch der übrigen für den Organismus in Betracht kommenden anorganischen Elemente geklärt hat. Daß anorganische Eisensalze die Bleichsucht günstig beeinflussen, ist eine alte Erfahrungstatsache. Wie das Eisen wirkt, hatte man sich wenig überlegt resp. kurzer Hand angenommen, daß es resorbiert und assimiliert wird, d. h. daß es zum Aufbau des Hämoglobins mit verwertet wird. Diese Ansicht war wohl haltbar, solange man nichts Genaueres über die Art der Bindung des Eisens im Hämoglobinmolekül wußte. Wenn das Hämoglobin das Eisen nur in lockerer, salzartiger Bindung enthielte, wäre uns eine Assimilation von anorganischem Eisen recht plausibel. Nun ist jedoch das Eisen in dem eisenhaltigen Paarling des Hämoglobins, dem Hämatin, recht fest gebunden. Gegen siedende konzentrierte Kalilauge und auch gegen siedende Salzsäure ist Hämatin sehr resistent. Löst man es in konzentrierter Schwefelsäure, dann wird Eisen abgespalten, und das Hämatin geht in Hämatoporphyrin über. Die Assimilation des Eisens kann somit kein so einfacher Prozeß sein, und es war somit zu einer Zeit, in der man der tierischen Zelle jede Fähigkeit zu Synthesen absprach, unbegreiflich, daß trotzdem die Annahme gemacht wurde, daß das Eisen als solches zum Aufbau des Hämoglobins Verwendung finde. Dieser Standpunkt wurde vor allem von *G. v. Bunge*[1]) scharf hervorgehoben. *Bunge* warf die Frage auf, in welcher Form das Eisen in unseren Nahrungsmitteln enthalten ist, ob als anorganisches Salz oder aber in komplizierter organischer Bindung. Er stellte zunächst aus dem Eidotter, der ja das zur Bildung des Hämoglobins im Blute des Hühnchens notwendige Eisen enthalten mußte, eine Eisenverbindung her, welche nach allen Reaktionen zu schließen, das Eisen in fester Bindung enthält.[2]) Extrahiert man den Dotter des Hühnereies mit Alkohol und Äther, so geht kein Eisen in diese Extrakte über. Alles Eisen findet sich im Rückstand, der hauptsächlich aus Eiweiß und Nukleïnen besteht. Aus diesem läßt sich das Eisen nicht mit salzsäurehaltigem Alkohol ausziehen. Da nun alle salzartigen Verbindungen des Eisens mit anorganischen und organischen Säuren das Eisen unter den genannten Bedingungen abgeben, ist anzunehmen, daß das Eisen in dem genannten Rückstand fester gebunden ist, als es in den Salzen der Fall ist. *Bunge* hat den eisenhaltigen Bestandteil durch Verdauung der Eiweißkörper mit Magensaft isoliert. Der eisenhaltige Teil geht nicht in Lösung. Er ist unverdaulich und entspricht seinem ganzen Verhalten nach einem Nukleïn. Aus diesem ist das Eisen mit salzsäurehaltigem Alkohol nicht extrahierbar, dagegen wird es an wässerige Salzsäure abgegeben, und zwar um so schneller, je konzentrierter die Säure ist. Während das im Hämatin enthaltene Eisen durch die ge-

[1]) *G. v. Bunge:* Verhandl. des **13.** Kongresses für innere Medizin. 133. 1895.

[2]) *G. v. Bunge:* Über die Assimilation des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **9.** 49. 1884.

wöhnlichen Eisenreagentien, Schwefelammon und Ferro- resp. Ferricyankalium plus Salzsäure, nicht nachweisbar ist, ist dies bei dem in dem genannten Nukleïn enthaltenen Eisen der Fall. Löst man das eisenhaltige Nukleïn in Ammoniak, so erhält man nach Zusatz von Ferrocyankalium und Übersättigen mit Salzsäure einen weißen Niederschlag, der sich allmählich blau färbt. Wird statt Ferro- Ferricyankalium verwendet, so bleibt die Fällung weiß. Wird zu der ammoniakalischen Lösung des Nukleïns Schwefelammon zugesetzt, so tritt allmählich Grünfärbung ein, die nach 12 Stunden in Schwarz übergeht. In neuerer Zeit ist diese Verbindung, die von *Bunge* den Namen Hämatogen erhalten hat, von *Hugonnenq* und *Morel*[1]) dargestellt und möglichst von Eiweiß gereinigt worden. Sie fanden bei der Analyse folgende Zahlen:

43·5% C; 6·9% H; 12·6% N; 8·7% P; Spuren von S; 0·455% Fe; 0·352% Ca; 0·126% Mg.

Wir haben allem Anscheine nach eine Vorstufe des Hämoglobins vor uns. Es soll allerdings nicht verschwiegen werden, daß die gegebene Beweisführung eine überaus dürftige ist. Sie stützt sich nur auf die Werte von Elementaranalysen. Daß diese an und für sich bei so komplizierten Verbindungen gar nichts aussagen, braucht kaum betont zu werden. Eine ganz ähnliche Verbindung ist von *G. Walter*[2]) aus Karpfeneiern gewonnen worden. Sie war ganz ähnlich zusammengesetzt wie das Hämatogen aus Hühnereidotter. *Walter* fand in seinen Präparaten 48·0% C, 7·2% H, 14·7% N, 0·30% S und 2·4% P, in einem zweiten Produkte 47·8% C, 7·2% H, 12·7% N, 2·9% P und 0·25% Fe.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß auch in den Pflanzen das Eisen wenigstens zum Teil in komplizierten organischen Verbindungen vorkommt, und zwar handelt es sich offenbar auch um eisenhaltige Nukleïnverbindungen. Sehr geeignet für die Darstellung derartiger Produkte sind eisenreiche Pflanzen, so der Spinat, aus dem man durch eine ganz ähnliche Behandlung, wie sie bei der Darstellung des Hämatogens aus Eidotter geschildert wurde, ein durch Magensaft nicht angreifbares, ziemlich eisenreiches Produkt erhält, das auch ganz ähnliche Analysenzahlen wie das Hämatogen gibt und sich auch nach seinen Reaktionen wie dieses verhält.[3]) Da diese Verbindungen nur amorph zu gewinnen sind, so ist es schwer, ein Urteil über ihre Reinheit und Einheitlichkeit abzugeben. Aus der Analyse dieser Produkte Schlüsse auf die Identität oder auch nur Verwandtschaft dieser Verbindungen ziehen zu wollen, wäre gewagt.

In welcher Form das Eisen in der Milch gebunden ist, wissen wir nicht. Der Eisengehalt der Milch ist so klein, daß eine Isolierung einer eisenhaltigen Verbindung bis jetzt nicht geglückt ist.

---

[1]) *Hugonnenq* und *Morel:* Untersuchungen über das Hämatogen. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **140**. 1065. 1905.

[2]) *G. Walter:* Zur Kenntnis des Ichthulins und seiner Spaltungsprodukte. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **15**. 477. (489) 1891.

[3]) Nach nicht veröffentlichten Versuchen.

Von dem Gedanken ausgehend, daß das Eisen in unseren Nahrungsmitteln (zum Teil wenigstens) in ziemlich fester organischer Verbindung sich findet, hat *Bunge* die Frage aufgeworfen, ob der tierische Organismus überhaupt darauf eingerichtet ist, anorganisches Eisen, d. h. anorganische Eisensalze, zu resorbieren. Die Entscheidung dieser Frage stieß zunächst auf große Schwierigkeiten. Man war allgemein gewöhnt, die Resorbierbarkeit eines Körpers erst dann anzuerkennen, wenn man ihn oder einen Abkömmling von ihm im Urin auffinden konnte. Dies war nun bei Verabreichung von anorganischen Eisensalzen nicht der Fall.[1]) Nur bei subkutaner Einführung derselben wird Eisen in größeren Mengen durch die Nieren ausgeschieden. Der Umstand, daß das Eisen bei dieser Art der Einverleibung giftig auf den Organismus einwirkt, galt als weitere Stütze der Annahme, daß anorganische Eisensalze vom intakten Darme nicht durchgelassen werden[2]), denn niemals beobachtet man bei der Eingabe von Eisensalzen per os Giftwirkung, wenn die Dosen und die Art der Verabreichung nicht so gewählt werden, daß durch Anätzung des Darmes größere Mengen von Eisen in die Blutbahn gelangen. Erst allmählich kam man zu der Einsicht, daß das Eisen und die Schwermetalle überhaupt ihren Hauptausscheidungsort nicht in den Nieren, sondern auffallenderweise im Darme haben. Ein Teil des Eisens verläßt den Körper allerdings auf den Harnwegen, denn stets findet man im Urin Eisen. Seine Menge ist jedoch sehr gering und wird durch Eiseneingabe nicht erheblich gesteigert. Es war schon lange die Vermutung ausgesprochen worden, daß ein großer Teil des Eisens durch den Darm ausgeschieden wird und somit im Kot wieder erscheint. Gerade der Umstand, daß man bei Eisenzufuhr im Kote einen großen Teil des eingenommenen Eisens wieder fand, gab jedoch zu der irrtümlichen Meinung Anlaß, daß eine Resorption nicht stattgefunden habe. Zunächst ließ sich zeigen, daß bei subkutaner und intravenöser Einfuhr von Eisensalzen ein Teil derselben durch den Darm zur Ausscheidung gelangte.[3]) Gegen derartige Versuche konnte stets der Einwand erhoben werden, daß sie nicht normale Verhältnisse wiedergeben. Es war ja denkbar, daß der Organismus die für ihn giftigen Eisensalzen so schnell wie möglich mit allen ihm zu Gebote stehenden Mitteln entfernt. Das Verdienst, die Frage über die Resorption und Ausscheidung der anorganischen Eisensalze und überhaupt des Eisens geklärt zu haben, gebührt unstreitig *Kunkel* und *Quincke* und *Hochhaus*.[4]) Diese Forscher benutzten zur Verfolgung des Eisens in den

[1]) *R. Kobert:* Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. **16**. 361. 1883.

[2]) *H. Mäyer* und *Francis Williams:* Über akute Eisenwirkung. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. **13**. 70. 1881. —

[3]) *Hamburger:* Über die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **2**. 191. 1878/79. — Vgl. auch *Louis Lapicque:* Sur l'élimination du fer par l'urine. Arch. de Physiol. normale et pathol. 1895.

[4]) *Kunkel:* Zur Frage der Eisenresorption. *Pflügers* Archiv. **50**. 1. 1891 und: Blutbildung aus anorganischem Eisen. Ebenda. **61**. 595. 1895. — *Filippo de Filippi:* Experimentaluntersuchungen über das Ferratin von *Marfori-Schmiedeberg*. Archiv. f. experim.

Geweben Schwefelammonium.[1]) An seiner Stelle ist auch Ferrocyankalium angewandt worden. Werden z. B. Mäuse längere Zeit ausschließlich mit Milch, die, wie wir wissen, sehr eisenarm ist, gefüttert, so erhält man nach dem Einlegen des Darmkanals dieser Tiere in Schwefelammonium plus Ammoniak keine Eisenreaktion oder allerhöchstens eine Spur von Grünfärbung.[2]) Auch die übrigen Organe von Tieren, die sehr lange nur Milch genossen haben, zeigen nur eine sehr schwache Grünfärbung. Am ausgesprochensten ist sie noch in der Leber und der Milz.[3]) Ein ganz anderes Bild bieten die Tiere, welche neben der Milchnahrung einen Zusatz von Eisen erhalten haben. Hier findet man zunächst im Magen keine oder doch nur eine schwache Eisenreaktion, dagegen zeigt das Duodenum eine ausgesprochene Grünfärbung. Sehr oft ist die Reaktion auf bestimmte Zonen lokalisiert. Man findet z. B. hauptsächlich die Zottenspitzen grün gefärbt. Betrachtet man das Gewebe des Darmes unter dem Mikroskop, so findet man zunächst im Protoplasma des Darmepithels zahlreiche feine Eisenkörnchen eingelagert, und zwar hauptsächlich direkt unter dem Kutikularsaum der Zellen. Ab und zu erblickt man feine mit unzähligen Eisenteilchen beladene Leukozyten. Man begegnet diesen namentlich im Stroma der Zottenspitzen. Auch in der Submucosa sieht man ab und zu eisenhaltige Zellen. Ein ganz anderes Verhalten zeigte im allgemeinen das Jejunum, das meist nur in den Solitärfollikeln und den *Payer*schen Plaques

---

Path. und Pharm. **34.** S. 462. 1895. Enthält weitere Quellen. — *Hochhaus* und *Quincke:* Über Eisenresorption und Ausscheidung im Darmkanal. Ebenda. **37.** 159. 1896. — *Quincke:* Über direkte Eisenreaktion in tierischen Geweben. Ebenda. **37.** 183. 1896. — Vgl. ferner *W. F. C. Woltering:* Über die Resorption der Eisensalze. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **21.** 190. 1895/96 und Over de resorptie van ijrerzonten in het spysverteringskanaal. Inaug.-Diss. Utrecht 1895. Enthält ausführliche Literaturangaben. — *W. S. Hall:* Über das Verhalten des Eisens im tierischen Organismus. Arch. f. (Anat. und) Physiol. 49. 1896 und: Über die Resorption des Carniferrins. Ebenda. 455. 1894. — *A. Macallum:* On the absorption of iron in the animal body. Journ. of Physiol. 186. 1894. — *Emil Abderhalden:* Die Resorption des Eisens, sein Verhalten im Organismus und seine Ausscheidung. Zeitschr. f. Biol. **39.** 113. 1899. — *A. Hofmann:* Über Eisenresorption und Ausscheidung im menschlichen und tierischen Organismus. *Virchows* Archiv. **151.** 484. 1900. — *G. Swirski:* Über die Resorption und Ausscheidung des Eisens im Darmkanal der Meerschweinchen. *Pflügers* Archiv. **17.** 466. 1899. — *Tartakowsky:* Die Resorptionswege beim Kaninchen. Ebenda. **100.** 586. 1903. — *Hubert Sattler:* Über Eisenresorption und Ausscheidung im Darmkanal bei Hunden und Katzen. Inaug.-Diss. Kiel 1904 und Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **52.** 326. 1905. — *Franz Müller:* Experimentelle Beiträge zur Eisentherapie. Deutsche mediz. Wochenschr. Nr. 51. 1900 und: Über die Beeinflussung der blutbildenden Funktion des Knochenmarks durch therapeutische Maßnahmen. Deutsche Mediz.-Ztg. Nr. 30. 1901. — Ferner: Beiträge zur Frage nach der Wirkung des Eisens bei experimentell erzeugter Anämie. *Virchows* Archiv f. pathol. Anat. u. f. klin. Mediz. **164.** 436. 1901.

[1]) Vgl. *R. Gottlieb:* Über die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **15.** 371. 1891.

[2]) Der erste, der diese Methode einführte, war *A. Mayer* (de ratione, qua ferrum mutetur in corpore. Dorpat 1850). Später hat *Perls* (*Virchows* Archiv. **39.** 42. 1867) Ferrocyankalium angewandt.

[3]) *Emil Abderhalden:* l. c.

Eisenreaktion zeigt. Im Ileum ist sie meist wenig ausgesprochen, dagegen reagieren Coecum und Dickdarm wieder sehr stark. Vom Darmkanal, speziell vom Duodenum weg, sieht man sehr oft Chylusgefäße vollgepfropft mit eisenbeladenen Zellen zu ebenfalls eine intensive Eisenreaktion zeigenden Mesenterialdrüsen ziehen. Sehr intensiv reagieren die Leber und die Milz, welche beide offenbar als Stapelplätze für das aufgenommene Eisen funktionieren. Auch die Muskeln, das Knochenmark usw. zeigen Grünfärbung.

Bevor wir an die Deutung dieser Befunde gehen, gilt es dem Einwande vorzubeugen, daß die beobachteten Befunde, die an Mäusen, Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden und Katzen gemacht worden sind, auf eine Ätzwirkung des eingeführten Eisens zurückzuführen sind. Es ist klar, daß irgend eine Schädigung des Darmepithels die Resorptionsverhältnisse im Darm stark beeinflussen muß. Dieser den mitgeteilten Beobachtungen gegenüber oft gemachte Einwand hatte insofern eine Berechtigung, als in der Tat den Versuchstieren meistens sehr große Dosen an Eisensalzen verabreicht worden sind. Dieser Einwand ist bei den eben angeführten Versuchen hinfällig, indem bei diesen die Eisendosen sehr klein gewählt wurden. Es erhielten die Ratten pro Tag 0·4—0·5 *mg* Eisen, die Kaninchen 4, die Meerschweinchen 2—3, die Hunde 3·5—4 und die Katzen 4 *mg* Eisen pro Tag, und zwar in Form von Eisenchlorid in Milch gelöst. Die Aufnahme dieser Eisenmengen erfolgte ganz allmählich und verteilte sich auf den ganzen Tag.

Es fragt sich nun, wie die oben beschriebenen Befunde zu deuten sind. Am naheliegendsten ist die Annahme, daß das Eisen zunächst im Duodenum zur Resorption gelangt und dann zunächst, wenigstens zum Teil, auf dem Lymphweg weiter zu den Lymphdrüsen transportiert wird. Beobachtungen von *Gaule* [1]) machen es wahrscheinlich, daß ein Teil des Eisens dem Ductus thoracicus zugeführt wird und so in die Blutbahn gelangt. Sicher wird ein Teil des resorbierten Eisens auch direkt durch die Pfortader der Leber zugeleitet. Diese stellt ein Hauptdepot für die aufgenommenen Eisensalze dar. Auch die Milz nimmt viel Eisen auf. Es ist wahrscheinlich, daß das Eisen wiederum auf dem Lymphweg wenigstens zum Teil dem Darm zugeführt wird, und namentlich im Coecum und dem Dickdarm zur Ausscheidung gelangt. Offenbar fällt den Leukozyten in der Aufnahme und dem Transport der Eisenteilchen eine bedeutende Rolle zu, denn man sieht sie sehr oft mit Eisenkörnchen beladen auf den Resorptions- und Ausscheidungswegen. Daß ein großer Teil des dem Organismus zugeführten Eisens durch den Darm wieder ausgeschieden wird, unterliegt keinem Zweifel. Unentschieden ist einstweilen nur, welchen Anteil die einzelnen Darmabschnitte an dieser Ausscheidung haben. Es gilt dies besonders für den Dünndarm, der vielleicht sowohl Resorptions- wie Aus-

[1]) *Justus Gaule:* Über den Modus der Resorption des Eisens und das Schicksal einiger Eisenverbindungen im Verdauungskanal. Deutsche mediz. Wochenschr. Nr. 19. 1896. — Der Nachweis des resorbierten Eisens in der Lymphe des Ductus thoracicus. Ebenda. Nr. 24. 1896.

scheidungsstätte ist. Wir dürfen vor allem nicht außer acht lassen, daß mikrochemische Reaktionen einen nur beschränkten Wert haben. Sie geben uns nur ein qualitatives Bild der Verteilung bestimmter Verbindungen, niemals aber Aufschluß über die Mengenverhältnisse. Beim Eisen ist auch der qualitative Nachweis ein nur sehr bedingter. Wir haben schon betont, daß z. B. im Hämatin das Eisen mit den gewöhnlichen Reagentien nicht nachweisbar ist, und daß es im Hämatogen erst nach einiger Zeit sichtbar wird. Wir können uns wohl vorstellen, daß der tierische Organismus Verbindungen neben Hämatin enthält, die das Eisen gleichfalls fester gebunden enthalten, so daß aus dem Fehlen einer Eisenreaktion noch lange keine Rückschlüsse auf den Eisengehalt eines Gewebes gezogen werden dürfen. Andrerseits gestattet der negative Ausfall der Eisenreaktionen bei durch andere Methoden (Veraschung) nachgewiesenem Eisengehalt noch durchaus keinen Schluß auf die Art der Bindung. Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß im tierischen Organismus die Kolloide eine große Rolle spielen und betont, daß sie imstande sind, scheinbar den Eintritt einer Reaktion zu verhindern. So bleibt in kolloidalen Lösungen oft die Niederschlagsbildung aus. Trotzdem hat die Reaktion stattgefunden. Der Niederschlag kommt nur nicht zur Beobachtung, weil das Kolloid infolge seiner großen inneren Reibung die Beweglichkeit der einzelnen Teilchen so vermindert, daß sie nicht zu größeren Komplexen zusammentreten können. Dieser Punkt ist vielfach noch zu wenig gewürdigt worden. Viele der Eisen in fester „organischer" Bindung enthaltenden Verbindungen tragen diese Bezeichnung nicht mit Recht.

Es ist vorläufig leider unmöglich, die Frage nach der Eisenresorption und Ausscheidung und nach der Verteilung des resorbierten Eisens auf die einzelnen Organe mit der wünschenswerten Genauigkeit zu verfolgen. Die zugeführten Eisenmengen sind so gering, daß es mit unseren heutigen Methoden ganz ausgeschlossen ist, ein einwandfreies Bild des Ganges des Eisens durch den Organismus zu entwerfen und vor allem die Frage klar zu entscheiden, in welcher Menge das resorbierte anorganische Eisen im Körper zurückgehalten wird, und wie lange.

Die eben geschilderten Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse gelten nicht für das Eisen allein. Es scheint, daß viele anorganische Elemente denselben Weg einschlagen und auf demselben Wege den Körper verlassen. So wissen wir, daß bei Verabreichung von Kalk[1]) nur ein geringer Teil im Harn wieder erscheint, während ein großer Teil durch den Dickdarm ausgeschieden wird. Auch dem Organismus nicht angehörende anorganische Elemente beschreiten denselben Weg. So fand *Stein-*

---

[1]) *R. W. Raudnitz:* Über die Resorption alkalischer Erden im Verdauungstrakt. Archiv f. exp. Path. und Pharm. **31**. 343. 1893 und *J. G. Rey:* Weitere klinische Untersuchungen über Resorption und Ausscheidung des Kalkes. Deutsche mediz. Wochenschr. Nr. 35. 569. 1895. — *G. Rüdel:* Über die Resorption und Ausscheidung des Kalkes. Archiv f. experim. Path. und Pharm. **33**. 79. 1894. — *J. G. Rey:* Über die Ausscheidung und Resorption des Kalkes. Ebenda. **35**. 295. 1895.

feld[1]) nach subkutaner Einführung von Wismut bei Vögeln die Processi vermiformes und den Dickdarm ganz schwarz gefärbt. Auch bei Säugetieren sind die Ausscheidungsverhältnisse dieselben. Bei Hunden und Katzen beobachtete *Steinfeld*, daß die Darmlymphgefäße mit einem schwarzen Inhalte ausgefüllt waren.

Mit dem Nachweis, daß das in Form anorganischer Salze dem Organismus zugeführte Eisen im Duodenum resorbiert und im Enddarm ausgeschieden wird, war noch nicht bewiesen, wie das in unseren Nahrungsstoffen eingeführte Eisen sich verhält. Der direkte Versuch mußte entscheiden. Es ergab sich[2]), daß Tiere, welche ausschließlich Fleisch oder ausschließlich Vegetabilien erhalten hatten, in ihrem Darmkanal und in den Geweben genau dieselben Eisenreaktionen ergaben, wie die mit anorganischen Eisensalzen gefütterten. Besonders interessant war das Verhalten von Hämoglobin und Hämatin. Beide Verbindungen enthalten das Eisen in einer Form, in der es mit den gewöhnlichen Eisenreagentien nicht nachweisbar ist. Wird nun z. B. eine Ratte mit Milch und Hämatin resp. Hämoglobin gefüttert, und ein Kontrolltier nur mit Milch, so zeigt der Darmkanal dieses letzteren Tieres keine Eisenreaktion, dagegen tritt sofort nach Einlegung des Darmtraktus des ersteren Versuchstieres in eine Lösung von Schwefelammonium plus Ammoniak intensive Grünschwarzfärbung auf. Somit ist das Eisen des Hämatins gelockert worden. Es ist offenbar ionisiert. Dieser Befund ist von großer Bedeutung. Er beweist, daß unverändertes Hämatin höchstwahrscheinlich nicht zur Resorption gelangt. Die Bildung des Hämoglobins im tierischen Organismus setzt auf alle Fälle eine Synthese bzw. eine Änderung der Bindungsart des Eisens voraus. Mit voller Schärfe läßt sich einstweilen diese Ansicht nicht verteidigen, weil, wie wir schon betont haben, die Möglichkeit besteht, daß neben dem mit den gewöhnlichen Reagentien nachweisbaren Eisen auch Verbindungen zur Resorption gelangen können, die das Eisen entweder in fester oder doch in einer Form enthalten, in der es sich dem mikrochemischen Nachweis entzieht. Beachtenswert ist es auf alle Fälle, daß die Gewebe des tierischen Organismus in allen Fällen unter normalen Ernährungsbedingungen Eisenverbindungen enthalten, die mit den gewöhnlichen Eisenreagentien erkennbar sind.

Durch den Umstand, daß auch anorganische, der Nahrung künstlich zugesetzte Eisensalze zur Resorption und zur Ablagerung in den Geweben kommen, ist nun noch lange nicht bewiesen, daß dieses Eisen zur Assimilation gelangt. Es wäre einseitig, die Frage nach der Assimilation des Eisens nur vom Standpunkte der Blutbildung aus aufzufassen. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß das Eisen einen integrierenden Bestand-

[1]) *Wladimir Steinfeld:* Über die Wirkung des Wismuts auf den tierischen Organismus. Diss. Dorpat. 1884. — *Hans Meyer* und *Wladimir Steinfeld:* Untersuchungen über die toxischen und therapeutischen Wirkungen des Wismuts. Archiv f. experim. Path. und Pharm. **20**. 40. 1886.

[2]) *Emil Abderhalden:* l. c.

teil aller Körperzellen und Gewebe bildet. Gewiß ist dieses Gewebseisen ebenso wichtig für die normalen Funktionen der einzelnen Organe, wie das Hämoglobineisen. Einen Einblick in diese Verhältnisse gewähren die oben angeführten Werte für das Gewebseisen des Kaninchens während der Säuglingsperiode. Es geht aus diesen hervor, daß die Gewebe mit großer Zähigkeit ein bestimmtes Minimum an Eisen festhalten, auch dann, wenn der Hämoglobingehalt des ganzen Organismus ein derart niedriger geworden ist, daß eine starke Anämie eintritt. Vorläufig wissen wir über die Rolle dieses Gewebseisens nichts Genaueres. Wir wissen auch nicht, in welchen Mengen es in den einzelnen Organen vorhanden ist. Es ist auch schwer zu entscheiden, welcher Anteil des Eisens dem Gewebe eingefügt ist, und welcher sich auf dem Wege der Ausscheidung findet. Es ist aus diesem Grunde verständlich, daß sich die Frage nach der Assimilation des Eisens in erster Linie bis jetzt mit derjenigen nach der Bildung des Hämoglobins gedeckt hat.

Es ist bis heute nicht einwandfrei entschieden, ob das in anorganischer Form verabreichte Eisen zum Aufbau des Hämoglobins resp. des Hämatins herangezogen wird. Wir befinden uns hier im gleichen Falle, wie so oft bei den biologischen Experimenten, daß nämlich ein und derselbe Befund je nach der Art der Auslegung ganz verschiedene Ansichten stützen kann. Die alte Erfahrung der Kliniker, daß Eisenpillen die Bleichsucht heilen, kann einmal so erklärt werden, daß man annimmt, daß das Eisen als Baumaterial des Hämoglobins dient. Man kann aber auch in Analogie mit anderen Beobachtungen sich vorstellen, daß das anorganische Eisen nur indirekt wirkt, indem es die blutbildenden Organe zu vermehrter Tätigkeit anregt. In erster Linie wäre zu entscheiden, ob der Chlorose tatsächlich Eisenmangel zugrunde liegt. Betrachten wir zunächst den Gehalt des menschlichen Organismus an Eisen. Eine Maus enthält, auf 1 *kg* Körpergewicht berechnet, 100 *mg* Eisen, ein Meerschweinchen 52 *mg* und ein Kaninchen 46 *mg* Eisen. Legen wir letztere Zahl der Berechnung des Eisengehaltes des Menschen zugrunde, so erhalten wir auf 70 *kg* Körpergewicht 3·2 *g* Eisen. Es fragt sich nun, wieviel Eisen der menschliche Organismus abgibt. Versuche an hungernden Menschen ergaben, daß pro Tag im Darm 7—8 *mg*[1]) ausgeschieden werden. Nun enthält z. B. die Milch in einem Liter etwa 2·3 *mg* Eisen. Bei ausschließlicher Milchnahrung müßten somit pro Tag mindestens 4 *l* aufgenommen werden, denn der ermittelte Hungerwert ist ein Minimalwert, weil der Organismus bei Nahrungsmangel sofort spart. Sehr eisenarm sind auch Weißbrot, Reis, Kirschen, Äpfel etc.[2]) Wir können uns wohl vorstellen, daß Personen, welche auf diese Nahrungsmittel ausschließlich angewiesen sind, blutarm werden, und in der Tat dürfte in

[1]) *Curt Lehmann, Friedrich Müller, Immanuel Munk, H. Senator* und *N. Zuntz*: Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. *Virchows* Archiv. **131**. Suppl. 1. S. 18 u. 67. 1893.

[2]) Vgl. S. 408.

vielen Fällen von Chlorose diese Erklärung zutreffen. Der praktische Arzt kennt jedoch zahlreiche Fälle von Bleichsucht, in denen von einer verminderten Zufuhr von Eisen keine Rede sein kann. Hier müssen wir schon zu der gezwungenen Annahme greifen, daß die Resorption der Eisenverbindungen eine gestörte ist, oder daß die aufgenommenen Eisenverbindungen aus irgend einer Ursache von den blutbildenden Organen keine Verwendung finden können. In der Tat sind bei der Chlorose Störungen der Funktionen des Darmtraktus beobachtet worden. Es bleibt jedoch selbst für diese Fälle, die eine Ausnahme bilden, ganz unentschieden, ob diese Störungen primär vorhanden waren, oder ob sie nicht vielmehr durch die Blutarmut und die dadurch bedingte allgemeine Ernährungsstörung herbeigeführt worden sind.

Man hat versucht, die Frage nach den Beziehungen des in anorganischer Form dem tierischen Organismus zugeführten Eisens zur Blutbildung durch Tierversuche zu entscheiden. Es sind hauptsächlich folgende Wege eingeschlagen worden. Wir haben gesehen, daß am Ende der Laktationsperiode der Säugling einen sehr niedrigen Hämoglobingehalt besitzt, der sehr rasch beim Übergang zu eisenreicher Nahrung eine Zunahme erfährt. Wird jedoch die Milchnahrung auch weiterhin beibehalten, so wird sich eine ausgesprochene Anämie ausbilden. Dies ist auch tatsächlich der Fall[1]), wie sich durch Vergleichung des Hämoglobingehaltes von Tieren, die von der Geburt an nur Milch erhalten haben, mit solchen, die nach der Säuglingsperiode zu eisenreicher Nahrung (Vegetabilien, Fleisch) übergegangen sind, feststellen läßt. Durch Zusatz von anorganischem Eisen zur Milchnahrung läßt sich nun weder die absolute, noch die pro 1000 *g* Körpergewicht berechnete Hämoglobinmenge wesentlich beeinflussen. Das zugesetzte Eisen hatte jedoch auffallenderweise eine Beschleunigung des Wachstums der Tiere zur Folge.[2])

Ein zweiter Weg[3]) zur Entscheidung der Frage der Eisenassimilation besteht darin, daß gleichaltrigen und möglichst gleich genährten Versuchstieren dieselbe Blutmenge entzogen wird, und nun die Blutregeneration das eine Mal bei Milchkost, das andere Mal bei Zugabe eines anorganischen Eisensalzes zur Milch verfolgt wird. Hier stimmen alle Autoren darin überein, daß die Tiere, die anorganisches Eisen zugesetzt erhielten, rascher den Blutverlust ersetzten, als die nur auf das Eisen der Milchnahrung angewiesenen Versuchstiere. Dieses den oben angeführten Versuchen entgegengesetzte Resultat findet vielleicht seine Erklärung durch die verschiedenartigen Bedingungen, unter denen sich die Tiere beider Versuche befanden. Bei den ersteren Untersuchungen handelt es sich um

---

[1]) *Emil Abderhalden:* Assimilation des Eisens. Zeitschr. f. Biol. **39**. 193. 1899.

[2]) *Emil Abderhalden:* Die Beziehungen des Eisens zur Blutbildung. Zeitschr. f. Biol. **39**. 483. 1899.

[3]) *Kunkel:* Blutbildung aus anorganischem Eisen. *Pflügers* Archiv. **61**. 596. 1895. — *Eger:* Über die Regeneration des Blutes und seiner Komponenten nach Blutverlusten und die Einwirkung des Eisens auf diese Prozesse. Zeitschr. f. klin. Medizin. **22**. 335. 1897.

Tiere, deren Eisenvorrat zu Beginn des Versuches erschöpft war. Alles Gewebseisen war offenbar bis zur äußersten Grenze zur Hämoglobinbildung hergegeben worden. In einem anderen Zustand befanden sich die Versuchstiere der zweiten Reihe. Diese hatten noch Eisenvorräte und konnten unter Umständen aus diesen allein den Verlust an Hämoglobineisen decken. Daß das zugeführte anorganische Eisen günstig wirkte, ließe sich wohl durch die Annahme einer Anregung durch dieses auf die blutbildenden Organe erklären. Wir müssen jedoch an dieser Stelle betonen, daß eine solche Vorstellung gerade hier wenig begründet erscheint, denn wir können uns wohl denken, daß der große Blutverlust an und für sich die blutbildenden Organe zu erhöhter Leistung anspornt. Dagegen ist es denkbar, daß das zugeführte anorganische Eisen die Rolle des Gewebseisens übernimmt und damit das bereits assimilierte, in den Geweben befindliche Eisen zur Hämoglobinbildung frei gibt. Beweisen läßt sich diese Annahme nicht. Sie hat auch nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für sich, wie die folgenden Auseinandersetzungen ergeben.

Franz Müller[1]) hat gehofft, diese Fragen in eindeutiger Weise durch Untersuchung des Knochenmarkes, einer der Hauptbildungsstätten der roten Blutkörperchen, zu entscheiden. *Müller* fütterte Hunde sofort nach Vollendung der Säuglingsperiode einesteils mit Milch und andrenteils mit Milch und Eisen. Er konnte nach der Tötung der Tiere nachweisen, daß das mit letzterer Nahrung gefütterte Versuchstier im Knochenmark erheblich mehr kernhaltige rote Blutkörperchen besaß, als der mit reiner Milchkost ernährte Hund. Auch dieser Befund kann nach zwei Richtungen hin verwertet werden. Man kann an eine Bildung von Hämoglobin auf Kosten des zugeführten anorganischen Eisens denken und kann umgekehrt eine indirekte Wirkung desselben annehmen.

Überblicken wir die bis jetzt in dieser Richtung ausgeführten Versuche, so müssen wir zugeben, daß ein Beweis für die Verwendung der in anorganischer Form dem tierischen Organismus zugeführten Eisenverbindungen für die Hämoglobinbildung nicht erbracht ist. Ebensowenig können wir jedoch mit Bestimmtheit behaupten, daß dies nicht der Fall ist. Betrachten wir uns die bis jetzt unternommenen Versuche genauer, so drängt sich uns die Frage auf, ob nicht vielleicht die Lösung der ganzen Frage mit gänzlich ungeeigneten Mitteln an die Hand genommen worden ist. Wir haben bis jetzt bei der Erörterung der Hämoglobinbildung die eine Komponente des Hämatins, das Eisen, in den Vordergrund gestellt. Diese einseitige Auffassung der ganzen Fragestellung ist durchaus nicht berechtigt. Wir wissen, daß die Zusammensetzung des Hämatins[2]) eine sehr komplizierte ist. *M. Nencki* und *J. Zaleski*[3]) erwägen u. a. folgende Strukturformel:

---

[1]) *Franz Müller:* l. c. — Vgl. auch *A. Hofmann:* l. c.

[2]) Vgl. Vorlesung XXIV.

[3]) *M. Nencki* und *J. Zaleski:* Über die Reduktionsprodukte des Hämins durch Jodwasserstoff und Phosphoniumjodid und über die Konstitution des Hämins und seiner Derivate. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **34**. 997. 1901.

```
              CH2                    CH2
CH——      /\   CH—(OH)C        /\  C——     CH
CH  \   C   /C ————————— C  \   C  /       CH
    NH    CH2 |              |   CH2   NH
            FeCl             O
              CH2 |              |  CH2
            C /\   |              | /\  C
CH——          C ————————— C         ——     CH
CH  \       /  CH—(OH)C  \   C  /          CH
    NH    CH2                  CH2   NH
```

Wir führen diese Formel hier an, um zu zeigen, wie kompliziert die Synthese sein muß, wenn die tierische Zelle das Hämatin aufbauen muß. Auch erhellt sofort, daß das Eisen bei dieser Synthese gewiß keine große Rolle spielen dürfte, d. h. daß seine Einfügung in das Molekül des Hämatins keine so schwierige sein kann. Unendlich viel wichtiger ist offenbar die Frage, ob dem Organismus das Material zur Bildung des Hämatins zur Verfügung steht.

In obiger Formel ist zum Ausdruck gebracht, daß zwei Hämatoporphyrinmoleküle, die eisenfreien Spaltstücke des Hämatins, durch Eisen zum Hämatin vereinigt werden. Die Bildung des Hämatins hängt somit mindestens ebenso sehr, wie von dem Vorhandensein von Eisen, von der Anwesenheit des zur Hämatoporphyrinbildung dienenden Materiales ab. Nun wissen wir, wie wir später noch ausführlich erörtern werden, daß das Hämatoporphyrin in sehr naher Beziehung zum Chlorophyll[1]) steht, indem aus beiden Verbindungen sich verwandte Abbauprodukte erhalten lassen. Es liegt nahe, das Chlorophyll in Beziehung zur Hämatin- und damit zur Hämoglobinbildung zu bringen. Es kann kein Zufall sein, daß diese Verbindungen einander so nahe stehen. Der Umstand, daß beide, wie man früher annahm, ähnliche biologische Funktionen besitzen sollen, genügt zur Erklärung dieser Verwandtschaft nicht, denn tatsächlich ist die Aufgabe des Chlorophylls und die des Hämoglobins nach unseren jetzigen Kenntnissen eine recht verschiedene. Da nun der Uranfang aller Stoffe des tierischen Organismus in letzter Linie auf die Pflanzenwelt zurückgeführt werden muß, so liegt der Gedanke nahe, daß das Chlorophyll das Baumaterial zum Aufbau des Hämoglobins gibt. Der Pflanzenfresser nimmt diese Verbindung in reichlichen Mengen auf, andrerseits erhält der Fleischfresser große Mengen von Hämoglobin mit seiner Nahrung. Leider wissen wir nichts Genaues über die Umwandlungen dieser beiden Produkte im Darmkanal. Vom Hämoglobin wissen wir nun, daß es bei seiner Resorption sich derartig verändert, daß das Eisen mit den gewöhnlichen Reagentien nachweisbar wird. Es ist nach unseren Erfahrungen über die Bedeutung der Verdauung wohl möglich, daß Chlorophyll und Hämoglobin zu bestimmten gleichartigen Pro-

[1]) *L. Marchlewski:* Die Chemie des Chlorophylls. L. Voss. Leipzig und Hamburg 1895.

dukten abgebaut werden, und daß den blutbildenden Organen die gleichen Bausteine aus beiden Verbindungen zur Verfügung stehen. Die Menge des so verwandten Chlorophylls und Hämatins braucht ja keine sehr große zu sein. Leider wissen wir nichts über die Menge des pro Tag neugebildeten, resp. zerfallenden Hämoglobins, und können uns deshalb kein Urteil über den Umfang der normalen Hämoglobinneubildung machen.

Wir kommen zu diesem Gedankengang, weil offenbar die Synthese des Hämatins eine sehr komplizierte ist, und wir kein Material kennen, aus dem es sich so leicht bilden könnte als gerade aus Chlorophyll, resp. aus dessen Abbauprodukten. Jedenfalls geht aus diesen Betrachtungen soviel hervor, daß kein Grund vorliegt, dem anorganischen Eisen die Möglichkeit, sich am Aufbau des Hämoglobins zu beteiligen, abzusprechen. Auch wenn wir als Baumaterial des Hämoglobins die eisenhaltigen Nukleoalbumine, resp. -proteïde betrachten, erscheint uns eine direkte Eisenassimilation nicht unmöglich, denn auch diese enthalten das Eisen in relativ recht lockerer Bindung. Es müssen somit bei der Bildung des Hämatins aus den eisenhaltigen Eiweißverbindungen noch bedeutende Umlagerungen erfolgen, um das Eisen in die Bindungsform zu bringen, wie sie dem Hämatin eigen ist. Es fragt sich nun in erster Linie, ob die Milch die Bausteine in genügender Menge besitzt, die außer dem Eisen zum Aufbau des Hämatins notwendig sind. Wir dürfen dies mit Recht bezweifeln. Es wäre doch unzweckmäßig, dem Organismus die eine Komponente, das Eisen, in sehr geringer und die andere Komponente — die das Hämatoporphyrin liefern soll — in großer Menge zuzuführen. Es ist vielmehr eher anzunehmen, daß beide in gleichen Verhältnissen in der Milch enthalten sind. Es ist deshalb wohl möglich, daß das in den oben angeführten Versuchen der Mich zugefügte Eisen keine Wirkung entfalten konnte, weil eben das übrige Baumaterial zur Hämoglobinbildung fehlte. Wir haben ferner außer acht gelassen, daß zur Hämoglobinbildung neben dem Hämatin noch eine Komponente, das Globin, ein kompliziert aufgebauter Eiweißkörper, nötig ist. Erst durch dessen Vereinigung mit dem Hämatin ist das Hämoglobinmolekül fertig.

Durch diese Erörterungen soll hervorgehoben werden, daß die Bildung des Hämoglobins mit der Frage nach der Beteiligung des Eisens an seinem Aufbau durchaus nicht gelöst ist. Der Kernpunkt der ganzen Frage ist bis jetzt gar nicht in Angriff genommen worden. Erst wenn volle Klarheit über die Entstehung des Hämatins herrschen wird, darf eine Lösung des ganzen Problems erhofft werden. Der Umstand, daß bis jetzt bei der Zuführung von anorganischem Eisen zu eisenarmer Nahrung kein deutlicher Einfluß auf die Hämoglobinbildung konstatiert werden konnte, spricht keineswegs gegen seine Verwendung zur Hämoglobinsynthese bei normaler Ernährung, sondern ist in dem Sinne zu deuten, daß die übrigen Bausteine zum Aufbau des Hämoglobins fehlten. Der Umstand, daß die Hämoglobinbildung beim Übergang von der Milchnahrung zu eisenreicher animalischer oder vegetabilischer Nahrung rasch ansteigt, hat seinen Grund gewiß nicht nur im vermehrten Eisengehalt der Nahrung, sondern

in ebenso hohem Maße in der Zufuhr der zum Aufbau des Hämoglobins unerläßlichen organischen Bausteine.

Kehren wir nun zurück zu der Chlorose. Wir müssen zunächst hervorheben, daß die durch ausschließliche Milchnahrung oder gar durch Blutentziehung herbeigeführte Anämie mit dem Krankheitsbilde der Blutarmut nichts zu tun hat. Bei der Chlorose tritt im typischen Fall die anormale Beschaffenheit des Blutes trotz genügender Zufuhr von Material zur Blutbildung auf. Charakteristisch ist für sie ihre Entstehung in der Vollblüte der Entwicklung des weiblichen Organismus in den Pubertätsjahren und ihr allmähliches Verschwinden, ohne daß in der Ernährung Änderungen vorgenommen werden, welche zur Erklärung der Ausheilung hinreichen würden. Man gewinnt den Eindruck, als ob plötzlich an die blutbildenden Organe Anforderungen gestellt werden, denen sie nicht zu genügen vermögen. Man könnte daran denken, daß die durch die Menstruation hervorgerufenen Blutverluste die Ursache der gesteigerten Ansprüche an das hämatopoetische System sind. Bestimmungen über den Blutverlust bei der Menstruation[1]) zeigen jedoch, daß die Menge des auf diesem Wege verlorenen Eisens eine sehr geringe ist und kaum in Betracht kommt. *Bunge* hat auf Grund seiner Beobachtung, daß der Säugling mit einem Eisenvorrat ausgestattet geboren wird, die Vermutung ausgesprochen, daß der Organismus, um dieses Eisen abgeben zu können, schon vor der Konzeption Eisen aufspeichern könnte, um so unabhängig von der Nahrungszufuhr während der Gravidität genügende Eisenlager zu besitzen. Um diese Ansicht zu prüfen, hat *Bunge*[2]) den Hauptstapelplatz des Eisens, die Leber von männlichen und weiblichen Katzen und Hunden, auf dieses Metall untersucht. Ein eindeutiges Resultat wurde nicht erhalten.

Sind wir somit nicht imstande, eine Ursache der Bleichsucht anzugeben, so ist vielleicht doch zu erwarten, daß der heilende Einfluß der Eisenpräparate erklärbar ist. Wenn wir jedoch den ganzen Prozeß der Hämoglobinbildung uns genauer überlegen, so wird uns wenig wahrscheinlich, daß die der Nahrung zugefügten Eisenpräparate in der Art wirken, daß sie zur Blutbildung mit herangezogen werden. Wir könnten eine derartige Wirkungsweise ohne weiteres verstehen, wenn die Chlorose die Folge von Eisenmangel wäre. Dies trifft jedoch in den meisten Fällen sicher nicht zu. Wir haben allen Grund, anzunehmen, daß unsere Nahrung im allgemeinen neben Eisen auch die organischen Bausteine des Hämoglobins in genügender Menge enthält. Weshalb nun die blutbildenden Organe gerade besonderen Wert auf das in anorganischer Form eingeführte Eisen legen sollten, ist recht unklar. Den blutbildenden Organen wird unzweifelhaft auch bei den Chlorotischen genügend Baumaterial zur Hämoglobinbildung zugeführt. Gleichwie jedoch das Gewebe des rachitischen Knochens

---

[1]) *G. Hoppe-Seyler*, *Brodersen* und *Rudolph:* Über den Blutverlust bei der Menstruation. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 545. 1904.

[2]) *G. Bunge:* Über den Eisengehalt der Leber. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. **17**. 78. 1893.

nicht imstande ist, den Kalk zu assimilieren, kann offenbar das Gewebe der hämatopoetischen Organe die Bausteine des Hämoglobins nur ungenügend verwenden. Man hat sich vorgestellt, daß durch das in anorganischer Form zugeführte Eisen eine Reizwirkung auf diese Organe ausgeübt werde, die sie zu erneuter Tätigkeit anfachen soll. Das Unbefriedigende einer solchen Erklärung liegt auf der Hand. Sie erfordert die Annahme, daß das in anorganischer Form dem Körper verabreichte Eisen im Organismus sich anders verhält als das in „organischer" Bindung eingeführte. Wir besitzen jedoch vorläufig gar keinen Einblick in die Art und Weise, wie das resorbierte Eisen zur Resorption gelangt, und in welcher Form es in den Säften und Geweben zirkuliert. Wir wissen nur, daß das Eisen in den Organen mit den gewöhnlichen Reagentien nachweisbar ist, gleichgültig, ob das Versuchstier Milch und anorganisches Eisen oder Milch und z. B. Hämoglobin erhalten hat. Berechtigen uns diese Beobachtungen auch nicht zur Annahme, daß im Organismus schließlich das in den genannten Formen in den Darm gelangte Eisen sich gleich verhält, d. h. in dieselbe Bindung übergeführt wird, so haben wir doch wiederum keinen Grund, anzunehmen, daß der tierische Organismus zwischen dem in anorganischer und „organischer" Form verabreichten Eisen irgendwelche Unterschiede macht. Nach unserer allgemeinen Auffassung der Bedeutung der Verdauung erscheint es uns als recht wahrscheinlich, daß auch der Hämatinbildung ein weitgehender Abbau vorausgeht. Der tierische Organismus baut auch hier unzweifelhaft ab und wieder auf. Wenn wir die oben angeführte Formel des Hämatins betrachten, so erscheint es uns geradezu als unwahrscheinlich, daß im allgemeinen „organisch" gebundenes Eisen zur Hämatinsynthese Verwendung findet. Ja, wir möchten es als möglich hinstellen, daß das Wesen der Chlorose gerade darin besteht, daß die Zellen der Chlorotischen zum Teil die Fähigkeit eingebüßt haben, aus den komplizierten organischen Eisenverbindungen der Nahrung das Eisen abzuspalten, oder es wenigstens in eine Form zu bringen, in der es zur Hämatinsynthese Verwendung finden kann. Die vorbereitende Spaltung im Darmkanale fehlt vielleicht, und so zirkuliert zum Teil Eisen in einer Form in den Geweben, aus der die Zellen der blutbildenden Organe dieses Element nicht herauslösen können. Von diesem Gesichtspunkte aus ließe sich der günstige Einfluß des anorganischen Eisens verstehen. Wir möchten hier absichtlich mit der alten Vorstellung, daß der tierische Organismus auf die „Art" der ihm zugeführten Nahrungsstoffe angewiesen ist, brechen. Es kommt vielmehr darauf an, daß er alle Bausteine in seiner Nahrung erhält. Die Art ihrer Verknüpfung ist dann gleichgültig, wenn sie sich nur durch Abbau darstellen lassen. Gerade durch den weitgehenden Abbau und den erneuten Aufbau macht sich der tierische Organismus in gewissen Grenzen von der zugeführten Nahrung unabhängig. Allerdings müssen wir betonen, daß wir einstweilen annehmen müssen, daß die tierische Zelle gewisse Bindungen nicht knüpfen kann. So ist es wenig wahrscheinlich, daß sie z. B. Cholesterin bildet, und vielleicht vermag sie auch nicht das Hämatoporphyrin von Grund aus

aufzubauen, obwohl gerade hier die Möglichkeit vorliegt, daß gewisse Eiweißabbauprodukte zur Synthese herangezogen werden könnten. Jedenfalls sind wir nicht berechtigt, das Hämatogen und ähnliche Stoffe als direkte Vorstufe des Hämoglobins aufzufassen. Es ist möglich, daß diese Verbindungen alle Bausteine für die Bildung des Blutfarbstoffes enthalten, bewiesen ist dies jedoch keineswegs.

Unsere eben entwickelte Anschauung der Wirkung des anorganischen Eisens braucht natürlich nicht die richtige zu sein. Mit dem Zusatz von Eisenpräparaten zu der Nahrung erhöhen wir den Eisenbestand des ganzen Organismus. Es wäre denkbar, daß durch diesen Umstand in indirekter Weise irgend eine Rückwirkung auf die blutbildenden Organe statthat. Wir wissen, daß die verschiedenartigsten Organe in ihrem Stoffwechsel und ihren Funktionen in engstem Zusammenhang stehen. Es sei nur an die Regulation des Zuckergehaltes des Blutes durch die Leber erinnert. Auch der Hämoglobingehalt des Blutes ist ein recht konstanter. Offenbar liegt auch hier eine Regulation vor. Andrerseits haben wir auch gesehen, daß den verschiedenen Ionen eine ganz spezifische Wirkung zukommt, und daß es wohl möglich ist, durch das Hervortretenlassen des einen Ions eine bestimmte Wirkung in den Vordergrund zu stellen. Es wäre denkbar, daß diese Anhäufung von Eisen in den Körperzellen und vielleicht speziell in den Zellen bestimmter Organe einen neuen Impuls für die blutbildenden Organe abgibt.

Die Wirkung des „anorganischen" Eisens ist früher auf eine Schutzwirkung desselben zurückgeführt worden. Es sollte der Schwefel der Schwefelalkalien bei Vorhandensein von anorganischen Eisensalzen, statt sich der komplizierten organischen Eisenverbindungen der Nahrung zu bemächtigen, sich mit dem Eisen der ersteren verbinden. So sollte Nahrungseisen geschützt und dem Organismus erhalten bleiben. Seitdem nachgewiesen ist, daß auch anorganische Eisensalze resorbiert werden, und außerdem der Beweis erbracht ist, daß im Magen und Dünndarm Schwefelwasserstoff nicht vorhanden ist, kann diese Schutztheorie als widerlegt gelten.[1])

Schon aus allen diesen Erklärungsversuchen geht klar und deutlich hervor, daß wir über die Ursache der Chlorose und vor allem über die Wirkung der Eisenpräparate herzlich wenig wissen, und daß wir bei der Kompliziertheit der zugrunde liegenden Prozesse einen Einblick in die Beziehungen des Eisens zu der Blutbildung von der Pathologie einstweilen nicht zu erwarten haben. Es fehlt uns vor allem eine Einsicht in die Blutbildung und speziell in die Hämoglobinbildung selbst. Im Grunde genommen ist mit der Lösung der Frage der Hämoglobinbildung das ganze Problem der Blutbildung noch keineswegs gelöst. Wir stehen dann vor der Frage der Blutkörperchenbildung! Auch das Stroma der Blutkörperchen muß aufgebaut werden, und zwar in einer Art und Weise, daß es das

[1]) Vgl. *Kletzinsky:* Ein kritischer Beitrag zur Chemiatrie des Eisens. Zeitschr. d. k. k. Gesellsch. d. Ärzte in Wien. X. Jg. Bd. II. 281. 1854. — *Hannon:* Presse médicale. 1851. — *Woltering:* l. c. — *G. v. Bunge:* Lehrb. d. phys. Chemie. 3. Aufl. S. 94. Vogel. Leipzig 1894.

Hämoglobin in sich aufnehmen kann. Eine lange Kette von Vorgängen führt von den Baumaterialien des Hämoglobins, dem Eisen und den organischen Bausteinen, bis zum fertigen, funktionstüchtigen Blutkörperchen. An vielen Stellen kann die Kette unterbrochen und damit die ganze Blutbildung gestört sein. Dieses so unendlich komplizierte Problem hatte bis jetzt nur einen einzigen Angelpunkt: das Eisen! Gewiß ist dieses zur Blutbildung unerläßlich, ebenso wichtig sind jedoch all die übrigen, unendlich viel komplizierter gebauten Bausteine des Hämatins, des Hämoglobins und gar des Blutkörperchens.

Es ist hier nicht der Ort, die Frage zu diskutieren, ob den Eisenpräparaten überhaupt eine Wirkung auf die Chlorose zukommt. Es ist ja wohl denkbar, daß die mit dem Eisen verordneten diätetischen und hygienischen Maßnahmen ausschlaggebend für den Erfolg der Eisentherapie sind. Wir haben hier die Chlorose und die Eisentherapie nur soweit verfolgt, als wir aus beiden Aufschlüsse über die Beziehungen des Eisens zu der Blutbildung zu gewinnen hofften. Umgekehrt zeigt sich aus den mitgeteilten Betrachtungen, daß die Chlorose als solche uns wohl verständlich wäre — wir kämen mit der Vorstellung aus, daß die Funktion der blutbildenden Organe in irgend einer Weise gestört ist —, daß jedoch gerade der Umstand, daß das in anorganischer Form zugeführte Eisen erfolgreich sein soll, der jetzt geläufigen Auffassung der Ursache der Bleichsucht hindernd in den Weg tritt. Nach der Vorstellung hingegen, nach der nicht der Aufbau, sondern im Gegenteil der Abbau des eisenhaltigen Materiales gestört ist, ist, wie schon betont, der günstige Einfluß gerade der anorganischen Salze [1]) wohl verständlich, denn in ihnen hat der Organismus die Bausteine, die er sich aus irgend einem Grunde nicht selbst bilden kann. Jedenfalls ist bei jeder Eisentherapie darauf zu achten, daß aus Eisen allein kein Hämoglobin entsteht und somit in erster Linie für die Zufuhr der übrigen Bausteine (in Form von Fleisch, Eidotter, grünem Gemüse) gesorgt werden muß.

Das Eisen ist in seiner Bedeutung für die Gewebe gänzlich hinter die Frage nach seinen Beziehungen zur Blutbildung zurückgetreten, und doch spielt es da ebenfalls eine wichtige Rolle. Leider wissen wir vorläufig noch wenig über die Art der Bindung, in der es in den Geweben und Zellen enthalten ist. Offenbar kommt das Eisen in verschiedenartiger Form vor. Eine derartige Verbindung ist aus der Leber, der Milz und den Muskeln des Menschen von *P. Marfori* [2]) und *O. Schmiedeberg* [3]) dargestellt

---

[1]) Zu den „Eisensalzen" gehören fast alle in der Apotheke vorhandenen „organischen" Eisenpräparate, da sie fast alle das Eisen in sehr lockerer Bindung enthalten.

[2]) *Pio Marfori:* Über die künstliche Darstellung einer resorbierbaren Eisenverbindung. Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. **29.** 212. 1891 und: Sur la ferratine. Archiv Ital. de Biol. **21.** 1. 1894.

[3]) *O. Schmiedeberg:* Über das Ferratin und seine diätetische und therapeutische Anwendung. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **33.** 102. 1894. — Vgl. auch *Filippo de Filippi:* Experimentaluntersuchungen über das Ferratin. Archiv f. exper. Path. und Pharmak. **34.** S. 462. 1895.

worden. Sie enthält das Eisen nach diesen Forschern in ähnlicher Bindung wie das Hämatogen. Die genannte Substanz soll auch bei Hunden eine Abnahme erfahren, wenn sie hungern oder mit eisenfreier Nahrung gefüttert werden. Ganz aufgeklärt ist die Art dieser Verbindung noch keineswegs.

Eine ganz ähnliche Rolle wie das Eisen im Hämoglobin der Wirbeltiere spielt bei vielen Avertebraten das Kupfer.[1]) Es findet sich an Eiweiß gebunden. Diese Verbindung, die das Hämoglobin vertritt, heißt Hämocyanin. Sie findet sich vor allem bei vielen Mollusken und Crustaceen. Am meisten untersucht ist das Blut der Cephalopoden. Das arterielle Blut dieser Tiere ist blau, das venöse farblos. An Stelle des Kupfers ist bei einigen Mollusken (Pinna squamosa, Doris, Patella, Chiton) Mangan[2]) aufgefunden worden.

Wir haben bis jetzt einige anorganische Salze, welche in der Milch vorkommen und deshalb unzweifelhaft zu den unumgänglich notwendigen anorganischen Nahrungsstoffen gehören, noch nicht besprochen. In der Milch findet sich stets Magnesium. Es bildet einen integrierenden Bestandteil der Pflanzen- und Tierzellen und auch der tierischen Flüssigkeiten, des Blutes und der Lymphe. Der Gehalt der Milch an Magnesia ist im allgemeinen ein relativ kleiner. Ihre Funktionen im Haushalt der Tiere sind uns noch nicht genau bekannt.[3]) Sie scheint zum Kalk in ähnlichen Beziehungen zu stehen, wie Natron und Kali unter sich. *J. Malcolm*[4]) hat nachgewiesen, daß bei der Einführung von löslichen Magnesiumsalzen bei erwachsenen Tieren ein Verlust an Kalksalzen eintritt. Bei wachsenden Tieren verhindern sie deren Ansatz. Die löslichen Calciumsalze beeinflussen die Ausscheidung der Magnesiumsalze nicht. Wir haben auch bei der Osteo-

---

[1]) Vgl. *Harless:* Über das blaue Blut einiger wirbelloser Tiere und dessen Kupfergehalt. *Müllers* Archiv. S. 148. 1846. — *Schlossberger:* Über das Blut der Cephalopoden. *Liebigs* Annalen. **102**. 86. 1857. — *L. Frédéricq:* Recherches sur la physiologie du Poulp commun (Octopus vulg.). Arch. de Zool. expérim. **7**. 535. 1878. — Sur l'hémocyanine, substance nouvelle du sang de Poulpe. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **87**. 996. 1878. — *Ch. Dhéré:* Le cuivre hématique et la capacité respiratoire de l'hémocyanine. Compt. rend. de la soc. biol. **52**. 458. 1900. — *Griffiths:* On the blood of the Invertebrata. Proceed. of the royal soc. of Edinburgh. **18**. 288. 1890/91 und **19**. 127. 1892. — Sur la composition de l'hémocyanine. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **114**. 496. 1892. — Vgl. die weitere Literatur bei *Otto v. Fürth:* Vergleichende chemische Physiologie der niederen Tiere. Jena. Gustav Fischer. 1903. S. 74.

[2]) *Griffiths:* Sur la composition de la pinnaglobuline, une nouvelle globuline. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **114**. 840. 1892. — Sur une globuline incolore, qui possède une fonction respiratoire. Ebenda. **115**. 259. 1892. — Sur une globuline respiratoire, contenue dans le sang des Chitons. Ebenda. **115**. 474. 1892. — Vgl. auch ebenda. **116**. 1206. 1893 und: Respiratory Proteïds. London 1897.

[3]) Vgl. das in der Vorlesung XVI, S. 384 ff. über die Bedeutung der Salze im allgemeinen Gesagte.

[4]) *John Malcolm:* Die Beziehungen zwischen der Ausscheidung von Calcium und Magnesium. Journal of Physiol. **32**. 183. 1905.

malakie einen gewissen Antagonismus dieser beiden Salze kennen gelernt.[1])

In sehr geringen Mengen findet sich in der Milch auch Fluor.[2]) Es bildet einen regelmäßigen Bestandteil des Knochen- und Zahngewebes und ist auch im Blut[3]) aufgefunden worden. Trotz seiner geringen Menge darf es auf keinen Fall vernachlässigt werden. Auch für dieses Element gilt das Gesetz des Minimums!

Von größter Bedeutung sowohl für den wachsenden Organismus als für den erwachsenen ist der Phosphor. Wir sind ihm bereits in für den Haushalt der einzelnen Zellen höchst wichtigen Verbindungen begegnet, nämlich im Lecithin, den Nukleïnen und in den Nukleoalbuminen. Wir wissen ferner, daß der Phosphor, an alkalische Erden gebunden, lebhaften Anteil am Aufbau des Skelettes nimmt und in dieser Form sicher auch in den übrigen Geweben enthalten ist. Der Phosphor findet sich in der Milch zum Teil in organischer Bindung, so im Kaseïn, das zur Gruppe der Nukleoalbumine gehört, und zum Teil als Salz. Auch in Form von Lecithin ist ein Teil des Phosphors in der Milch enthalten. Vorläufig ist es noch unentschieden, welcher Anteil von Phosphor in den einzelnen Milcharten auf diese letztere Verbindung entfällt. Sehr groß scheint der Gehalt der Milch an Lecithin ganz allgemein nicht zu sein.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß der wachsende Organismus mindestens zum Aufbau des Lecithins die Phosphorsäure direkt verwendet. Es ist auch möglich, daß er über die letztere Verbindung einen Teil seiner Nukleïne aufbaut. Daß der tierische Organismus aus Phosphaten offenbar ganz leicht Lecithin herstellt, geht aus den schon angeführten Beobachtungen von *Miescher* an den Lachsen hervor.[4])

Der Phosphor nimmt ganz besonders hervorragenden Anteil am Aufbau des Nervengewebes. Es wiegt das Gehirn eines Neugeborenen etwa 400 *g*. Dieses Gewicht verdoppelt sich während der Säuglingsperiode. Nach einer Berechnung von *Schlossmann*[5]) assimiliert der Säugling während dieser Zeit allein für den Aufbau des Zentralnervensystems zirka $^3/_4$ *g* Phosphor. Ein ungleich höherer Anteil an Phosphor entfällt auf das Skelett. Rechnet man den ganzen Ansatz des Säuglings an Phosphor im ersten Lebensjahre zusammen, so kommt man auf etwa 50—60 *g*. Der Bedarf an Phosphor ist natürlich noch viel beträchtlicher, weil ja stets Phosphor

---

[1]) Vgl. Vorlesung XVI, S. 406.

[2]) *G. Tammann:* Über das Vorkommen des Fluors im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **12**. 325. 1888. — *S. Gabriel:* Chemische Untersuchungen über die Mineralstoffe der Knochen und Zähne. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **18**. 281. 1894.

[3]) *J. Nicklès:* Gegenwart des Fluors im Blute. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **43**. 885. 1886. — Vgl. *Tammann:* l. c.

[4]) Vgl. Vorlesung XVI, S. 378.

[5]) *Arthur Schlossmann:* Über die Bedeutung des Phosphors in der Milch für den Säuglingsorganismus. Mediz. Klinik. Nr. 11. 1905. — Vgl. auch: Über Menge, Art und Bedeutung des Phosphors in der Milch und einige Schicksale desselben in dem Säuglingsorganismus. Archiv f. Kinderheilkunde **40**. 1.

als Phosphat ausgeschieden wird. In einem Liter enthält die Frauenmilch 0·19 *g* Phosphor, die Milch der Eselin 0·76 *g*, Kuhmilch 0·79 *g* und die Ziegenmilch 0·96 *g*. Die Frauenmilch ist somit relativ recht arm an Phosphor, ja, am ärmsten von allen uns bekannten Milcharten. Es ist dies auf den ersten Blick eine gewiß auffallende Tatsache, denn wir wissen, daß der menschliche Säugling ein relativ noch recht wenig entwickeltes Zentralnervensystem während der Säuglingsperiode auszubauen hat. Auffallend hoch ist im Gegensatz zur Frauenmilch der Gehalt der Milch der genannten Tierarten an Phosphor. Es muß dies seinen Grund haben. *Bunge*, dem bei der Zusammenstellung seiner Milchanalysen diese Unterschiede auffielen, brachte die verschiedenen Mengenverhältnisse an Aschenbestandteilen in der Milch verschiedener Tierarten in Zusammenhang mit ihrer Wachstumsgeschwindigkeit.[1]) Es ist a priori anzunehmen, daß ein rasch wachsender Säugling zum Aufbau seiner Gewebe mehr Bausteine bedarf als der langsamer sich entwickelnde. Vergleicht man die Zeit, welche das sich entwickelnde Wesen braucht, um sein Anfangsgewicht zu verdoppeln, mit den in 100 Gewichtsteilen Milch enthaltenen Mengen von Eiweiß und Asche — als den in erster Linie am Gewebsaufbau beteiligten Stoffen —, dann ergibt sich in der Tat, daß der Gehalt der Milch an Eiweiß und Asche um so größer ist, je rascher der Säugling wächst. Es ergibt sich dies aus der folgenden Übersicht[2]):

Spezies	Zeit der Verdoppelung des Körpergewichtes von neugeborenen Tieren in Tagen	100 Gewichtsteile Milch enthalten:			
		Eiweiß	Asche	Kalk	Phosphorsäure
Mensch	180	1·6	0·2	0·03	0·05
Pferd	60	2·0	0·4	0·12	0·13
Rind	47	3·5	0·7	0·16	0·20
Ziege[4])	22	3·7	0·78	0·20	0·28
Schaf[4])	15	4·9	0·84	0·25	0·29
Schwein[4])	14	5·2	0·80	0·25	0·31
Katze[3])	9½	7·0	1·02	—	—
Hund[3,4])	9	7·4	1·33	0·45	0·51
Kaninchen[3])	6	14·4	2·50	0·89	0·99

Die Zusammensetzung der Milch ist übrigens nicht immer dieselbe. Ihr Gehalt an Eiweiß und Asche nimmt mit der Zeit ab. Es kommt dies auch in der Wachstumsintensität des Säuglings zum Ausdruck. Als Beispiel seien folgende Zahlen angeführt[5]):

[1]) *Friedrich Pröscher:* Die Beziehungen der Wachstumsgeschwindigkeit des Säuglings zur Zusammensetzung der Milch bei verschiedenen Säugetieren. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 24. 285. 1897.
[2]) *Emil Abderhalden:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 27. 594. 1899.
[3]) *Emil Abderhalden:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 26. 487. 1899.
[4]) *Emil Abderhalden:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 27. 408. 1899.
[5]) *Emil Abderhalden:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 27. 457 u. 458. 1899.

100 Gewichtsteile Milch enthalten:

a) vor eingetretener Verdoppelung des Anfangsgewichtes des Säuglings:

Spezies	Kaseïn	Albumin	Summe der Eiweißkörper	Fett	Zucker	K_2O
Schwein . . .	3·71	1·65	5·36	6·32	3·19	0·105
Schaf	4·08	0·80	4·88	9·29	5·04	0·097
Ziege	2·91	0·76	3·67	4·33	3·61	0·130

Spezies	Na_2O	Cl	Fe_2O_3	CaO	MgO	P_2O_5	Summe d. Aschenbestandteile
Schwein . .	0·082	0·083	0·004	0·268	0·017	0·329	0·871
Schaf . . .	0·086	0·129	0·004	0·245	0·015	0·293	0·841
Ziege . . .	0·062	0·102	0·004	0·197	0·015	0·284	0·771

b) nach eingetretener Verdoppelung des Anfangsgewichtes des Säuglings:

Spezies	Kaseïn	Albumin	Summe der Eiweißkörper	Fett	Zucker	K_2O
Schwein . . .	3·23	1·06	4·29	7·21	3·71	0·099
Schaf	4·07	0·52	4·59	9·44	5·22	0·096
Ziege	2·56	0·58	3·14	2·93	3·92	0·133

Spezies	Na_2O	Cl	Fe_2O_3	CaO	MgO	P_2O_5	Summe d. Aschenbestandteile
Schwein . .	0·074	0·067	0·004	0·241	0·014	0·300	0·783
Schaf . . .	0·085	0·121	0·004	0·235	0·015	0·281	0·809
Ziege . . .	0·062	0·111	0·004	0·199	0·016	0·285	0·784

Von der Abnahme der Milch an einzelnen Bestandteilen während der Laktationsperiode werden in erster Linie die Eiweißkörper betroffen, während die Stoffe, wie Fett und Zucker, die weniger als Baumaterial, sondern hauptsächlich als Kraft- und Wärmequellen zu betrachten sind, im Gegenteil eine Zunahme erfahren.

Der erwähnte auffallend geringe Phosphorgehalt der Frauenmilch genügt trotzdem vollauf zur Entwicklung des menschlichen Organismus, nur vollzieht sie sich langsamer als bei den übrigen Säugetieren. Aus den angeführten Beziehungen zwischen Raschheit des Wachstums und der Zusammensetzung der Milch geht mit voller Schärfe hervor, wie schwer es sein muß, die Milch der einen Tierart durch die einer anderen zu ersetzen. Dieser Ersatz muß unbedingt nachhaltige Folgen nach sich ziehen, wenn irgend ein Stoff desselben sich im Minimum befindet. Die Wertigkeit eines Milchersatzes darf sich nie und nimmer nach dem Vorhandensein aller Bestandteile der Milch allein richten und noch viel weniger darauf basiert werden, daß der eine oder andere uns besonders wichtig erscheinende Stoff, z. B.

Eiweiß, Kalk oder Phosphor in besonders reichlicher Menge vorhanden ist. Es kommt in erster Linie darauf an, daß kein einziger Stoff sich im Minimum befindet. Trotz reichlichem Phosphorgehalt kann ein Milchersatz minderwertig sein, denn die Fähigkeit der Körperzellen, diesen zu gebrauchen und zu assimilieren, richtet sich keineswegs nach der Menge des zugeführten Phosphors, sondern nach dem im Minimum vorhandenen Stoffe. Auf diesen ist somit das Hauptgewicht zu legen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß der Mißerfolg der künstlichen Säuglingsernährung durch die Nichtbeachtung dieses wichtigen Gesetzes mit verursacht ist. Selbstverständlich ist in keinem Falle die Muttermilch in völlig idealer Weise durch eine andere Milchart oder gar durch ein Surrogat zu ersetzen. Es geht dies ohne weiteres aus der viel größeren Sterblichkeit der Flaschenkinder gegenüber den an der Mutterbrust ernährten hervor. Es ist unsere Pflicht, dahin zu wirken, daß einerseits die Unersetzlichkeit der Muttermilch in das breite Volksbewußtsein hineingetragen wird, und anderenteils der unvermeidliche Ersatz so hergestellt wird, daß er den auf den biologischen Forschungen begründeten Anforderungen entspricht.

Ein sehr wichtiger Bestandteil der Milch ist auch das Chlor. Es findet sich als Chlornatrium und Chlorkalium und ist in allen Körperzellen verbreitet. Eine große Rolle spielen die Chloralkalien, besonders das Chlornatrium bei der Bereitung des Harnes. Auf die Beziehung der Chloralkalien zum Magensaft werden wir noch ausführlich zurückkommen.

Schließlich führen wir dem Säugling in der Milch noch ein Element, den Schwefel zu, und zwar in fester Bindung in den Eiweißkörpern, dem Kaseïn und dem Albumin und Globulin. Wir können hier auf das über die schwefelhaltigen Spaltprodukte des Eiweiß Gesagte verweisen.[1])

Mit diesem Elemente sind die uns bekannten anorganischen Bestandteile der Milch erschöpft. Es ist jedoch wohl möglich, daß wir noch nicht alle kennen. Es ist die Vermutung ausgesprochen worden, daß die Milch auch Jod enthält. Diese Annahme ist schon deshalb gemacht worden, weil, wie wir später sehen werden, dem Jod im Haushalte des tierischen Organismus eine bedeutende Rolle zuzukommen scheint. Es ist jedoch auch möglich, daß der Neugeborene einen Jodvorrat bei der Geburt erhält oder ihn erst zu späteren Funktionen gebraucht.

Eine viel umstrittene Frage ist die, ob der tierische Organismus normalerweise Arsen enthält. Es kann sich natürlich nur um kleinste Mengen handeln. Die Frage nach dem Arsengehalt der Organe ist sehr alt und namentlich von den Gerichtschemikern eifrig diskutiert worden.[2]) Die sich widersprechenden Resultate über das normale Vorkommen von Arsen in einzelnen Organen, speziell in der Schilddrüse, finden wohl ihre Erklärung in der Verschiedenheit des untersuchten Materiales. Der Arsengehalt der tierischen Gewebe richtet sich nach dem der Umgebung, speziell

[1]) Vgl. Vorlesung VIII, S. 171.
[2]) *M. Orfila:* Traité de médecine légale. 4. Aufl. Bd. III. 1. Teil. S. 285. Paris 1848.

nach dem der Nahrung. So haben *Gautier*[1]) und *Bertrand*[2]) in Paris Arsen aufgefunden, andere Forscher wie *Kunkel*[3]) nicht.

Es sei noch erwähnt, daß neuerdings auch Lithium[4]) als ein normaler Bestandteil des menschlichen Organismus erklärt worden ist. *Erich Herrmann* fand dieses Element in Entwicklungsstadien, in denen die Ernährung einzig und allein durch das Blut der Mutter stattgefunden hatte. Besonders reich an Lithium erwiesen sich die Lungen.

Aus den vorliegenden Erörterungen über die anorganischen Salze als Nahrungsstoffe geht ohne weiteres ihre große Bedeutung hervor, und zwar sowohl für den wachsenden Organismus wie für den ausgewachsenen. Auch er bedarf zur Aufrechterhaltung der Funktionen seiner Zellen der Salze. Auch er bricht fortwährend ab und baut von neuem auf. Es ist nach den neueren Forschungen über die Wirkung der einzelnen Salze nicht zu bezweifeln, daß unsere Kenntnis über den Anteil der anorganischen Salze am Zellstoffwechsel eine bedeutende Erweiterung erfahren wird, und in nicht zu ferner Zeit die anorganischen Nahrungsstoffe noch mehr ihrer ganzen Bedeutung entsprechend in den Vordergrund des Interesses treten werden.

---

[1]) *Armand Gautier:* Kommt Arsen in allen Organen des Tierkörpers vor? Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **137**. 295. 1903 und Bull. de la Soc. Chim. Paris. **29**. 913. 1903. — Vgl. auch Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **137**. 158. 232. 1903; Bull. de la Soc. Chim. **29**. 639. 1903.

[2]) *Gabriel Bertrand:* Nachweis und Vorkommen von Arsen im Organismus. Ann. Inst. Pasteur. **16**. 553. 1902. Vgl. auch ebenda: **17**. 1. 1903. Ann. Chim. Phys. **28**. 242. 1903. Ferner Bull. Soc. Chim. Paris. **29**. 790. 1903; Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **137**. 266. 1903; Bull. Soc. Chim. Paris. **29**. 920. 1903.

[3]) *A. J. Kunkel:* Beiträge zur Frage des sogenannten normalen Arseniks. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 511. 1905.

[4]) *Erich Herrmann:* Über das Vorkommen von Lithium im menschlichen Organismus. *Pflügers* Archiv. **109**. 26. 1905.

Vorlesung XVIII.

Sauerstoff.[1])

Sämtliche Nahrungsstoffe, welche wir bis jetzt betrachtet haben, nehmen ihren Weg in den tierischen Organismus durch den Darmkanal. Wir kennen nur einen Nahrungsstoff von größter Bedeutung, der sich nicht nur durch die Form, in der er aufgenommen wird, scharf von den übrigen organischen und anorganischen Nahrungsstoffen unterscheidet, sondern vor allem durch die Art seiner Aufnahme. Es ist dies der Sauerstoff, den der tierische Organismus als Gas durch die Lungen aufnimmt und durch die Blutbahn den Geweben zuführt. Mit dem Sauerstoff als solchem wird dem tierischen Organismus keine Energie zugeführt. Er besitzt keine chemischen Spannkräfte und stellt sich damit in die Gruppe der oben besprochenen anorganischen Nahrungsstoffe, der Salze und des Wassers. Der Sauerstoff nimmt in jeder Beziehung eine Sonderstellung ein. Die Pflanze löst ihn unter Mitwirkung des Chromophylls und dem Einfluß der Sonnenenergie bei der Assimilation der Kohlensäure und des Wassers aus ersterer heraus. Es wird Energie verbraucht und Spannkraft erzeugt. In den tierischen Zellen [2]) wird umgekehrt der Sauerstoff wieder mit den von der Pflanze auf dem genannten Wege erzeugten Verbindungen vereinigt. Es wird von neuem lebendige Kraft frei und als schließliche Endprodukte finden wir Wasser und Kohlensäure, die beide den Kreislauf von neuem antreten können.

Der erste, welcher die Bedeutung des Sauerstoffs für den Lebensprozeß klar erkannte, war *Lavoisier*. Mit voller Schärfe überblickte er die wichtige Rolle, die diesem Elemente bei den Verbrennungsprozessen im tierischen Organismus zukommt. Mit dieser Erkenntnis war einer der

---

[1]) Es sei bezüglich der Blutgase und des respiratorischen Gaswechsels speziell auf die zusammenfassende Darstellung von *Christian Bohr* (Handbuch der Physiologie des Menschen, herausgegeben von *W. Nagel*. Bd. I. 1. Hälfte. S. 54. 1905) verwiesen.

[2]) Natürlich ist die Trennung zwischen Pflanzen- und Tierzelle nicht so scharf, wie wir früher schon betont haben. Auch die Pflanze verbraucht chemische Spannkräfte und erzeugt lebendige Kraft, nur übertreffen am Tage die Reduktionsprozesse bei weitem die Oxydationsvorgänge und treten erst bei Ausschluß der Lichtwirkung (nachts) mehr in den Vordergrund.

wichtigsten Grundsteine der gesamten Physiologie gelegt, auf den in der folgenden Zeit in rascher Reihenfolge Stein auf Stein sich türmte, bis das Gebäude entstanden war, dessen Einzelheiten wir hier verfolgen. Keine Entdeckung im ganzen Gebiete der Physiologie war so entscheidend für die ganze weitere Forschung, wie diese. *Lavoisier* selbst verlegte die ganzen Oxydationsvorgänge des tierischen Organismus in die Lungen. Hier sollte der aufgenommene Sauerstoff der Luft die durch das Blut der Lunge zugeführten oxydablen Stoffe verbrennen. A priori war eine solche Vorstellung wenig plausibel, denn bei der Verbrennung wird lebendige Kraft frei, die doch den Lebensprozessen in den Geweben und Zellen zugute kommen soll. Würde die Verbrennung einzig und allein in den Lungen sich vollziehen, dann würde an einer einzigen Stelle der größte Teil der gesamten Energie frei. Die Gewebe und Zellen könnten sich nur durch Spaltungsprozesse einen Teil der lebendigen Kraft sichern. Eine Entscheidung dieser Frage mußte unbedingt eine Untersuchung der Blutgase geben. Würde der Sauerstoff tatsächlich sich direkt in den Lungen mit den verbrennlichen Stoffen des Organismus vereinigen, dann wäre ohne weiteres zu erwarten, daß das Blut entweder keinen oder doch nur einen geringen Gehalt an Sauerstoff aufweist. *Magnus* [1]), welcher diesem Gedanken folgend, die Blutgase analysierte, konnte nachweisen, daß der Sauerstoff im Blute bis in die Kapillaren gelangt und erst hier allmählich zum Teil verschwindet. Damit war bewiesen, daß sicher nicht der ganze Verbrennungsprozeß in den Lungen sich vollzieht. Unentschieden blieb, ob die Oxydationsprozesse ausschließlich in der Blutbahn stattfinden, oder aber, ob Sauerstoff durch die Gefäße in die Gewebe hinein gelangt. Man könnte sich vorstellen, daß die Gewebe beständig die oxydablen Stoffe an das Blut abgeben. In der Tat sprechen einige Befunde zugunsten dieser Auffassung. Wird einem Tier jede Sauerstoffzufuhr abgesperrt, so erstickt es. Sein Blut enthält nur noch Spuren von Sauerstoff. Fügt man nun solchen diesem Erstickungsblute zu, so verschwindet er zum großen Teil in kurzer Zeit. Zugleich wird der Kohlensäuregehalt des Blutes vermehrt. Auch im Blute eines nicht erstickten Tieres verschwindet ein Teil des zugeführten Sauerstoffs, jedoch eine viel geringere Menge als im Erstickungsblute. *Ludwig* und *Schmidt* [2]), welche diese Versuche ausführten, erklärten sich diesen Befund durch die Annahme, daß von den Geweben beständig oxydable Stoffe an das Blut abgegeben werden, die sofort der Verbrennung anheimfallen, wenn die Sauerstoffzufuhr eine unbehinderte ist. Wird diese dagegen ausgeschlossen, so häufen sich die genannten Substanzen an. Nun wissen wir, daß auch das Blut Zellen enthält, die weißen und roten Blutkörperchen, die auch ihren Stoffwechsel haben und infolgedessen sehr wohl auch Sauerstoff brauchen und Kohlensäure liefern können. Als einwandfrei für eine Verbrennung in der Blutbahn

---

[1]) *G. Magnus:* Ann. d. Physik. **40**. 583. 1837 und **64**. 177. 1845.

[2]) *Alexander Schmidt:* Berichte über die Verhandl. der Sächs. Gesellsch. der Wissenschaften zu Leipzig. Math.-physikal. Klasse. **19**. 99. 1867.

selbst sprechend sind somit die genannten Beobachtungen nicht zu betrachten. Es gelang denn auch *Afonassiew* [1]), zu zeigen, daß tatsächlich die beobachteten reduzierenden Substanzen des Erstickungsblutes nur den Blutzellen zukommen, während das Serum frei von solchen ist. Eine Stütze für die Auffassung, daß die Verbrennung in den Zellen und Geweben selbst erfolgt, gab ferner der folgende Versuch. *Pflüger* und *Oertmann* [2]) entbluteten einen Frosch, spülten ihm mit einer 0·75%igen Kochsalzlösung die letzten Reste von Blutkörperchen aus dem Gefäßsystem aus und ließen die genannte Salzlösung zuletzt an Stelle des Blutes in diesem. Dieses Tier nahm nun in einer Atmosphäre von reinem Sauerstoff ebensoviel Sauerstoff auf und entwickelte ebensoviel Kohlensäure, wie ein normaler Frosch.

Heute ist nicht der geringste Zweifel mehr möglich, daß der Sauerstoff in die Gewebe diffundiert und den Zellen an Ort und Stelle lebendige Kraft durch Verbrennung der Nahrungsstoffe liefert. Wir kennen zahlreiche Tatsachen, welche nur mit dieser Annahme sich vereinigen lassen. Hierher gehört in aller erster Linie die Beobachtung, daß das Blut selbst keine oxydierenden Eigenschaften besitzt.[3]) Setzt man z. B. dem Blute Salze der Milchsäure, Essigsäure usw. zu, so bleiben sie unverändert, während sie beim Durchgang durch den Organismus rasch und vollständig verbrannt werden. Dieses Experiment läßt sich viel überzeugender dadurch gestalten, daß man mit überlebenden Organen arbeitet. Wird z. B. der Leber eines eben getöteten Tieres Blut durch die Pfortader zugeleitet, so läßt sich zeigen, daß diesem zugesetztes ameisensaures Ammon verschwindet und an seiner Stelle Harnstoff auftritt. Niemals läßt sich dieser jedoch nachweisen, wenn die genannte Verbindung nur mit dem Blute, ohne Vermittlung der Leberzellen, in Berührung kommt, im Gegenteil, es läßt sich das unveränderte ameisensaure Ammon wieder gewinnen. Offenbar gehört ein Zusammenwirken von Blut und Leberzellen dazu, um die betreffende, schon recht komplizierte Umwandlung auszuführen. Es ist dies nur ein Beispiel für viele.

Daß in der Tat der Sauerstoff aus dem Blut durch die Gefäßwände diffundiert, dafür gibt uns die Sauerstoffversorgung des Fötus einen schlagenden Beweis. Bekanntlich existiert zwischen dem Gefäßsystem des mütterlichen und des kindlichen Organismus kein direkter Zusammenhang. Der Kreislauf des Fötus ist für sich abgeschlossen. Die Nabelarterien führen das kohlensäurereiche, sauerstoffarme Blut des Fötus durch den

---

[1]) *Afonassiew:* Berichte über die Verhandl. d. Sächs. Gesellsch. d. Wiss. zu Leipzig. Math.-physikal. Klasse. **24**. 253. 1872.

[2]) *E. Oertmann:* Über den Stoffwechsel entbluteter Frösche. *Pflügers* Archiv. **15**. 382. 1877. — *E. Pflüger:* Über die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen. Ebenda. **10**. 251. 1875.

[3]) Vgl. *E. Pflüger:* Über die Diffusion des Sauerstoffs, den Ort und die Gesetze der Oxydationsprozesse im tierischen Organismus. *Pflügers* Archiv. **6**. 43. 1872. — *Hoppe-Seyler:* Über den Ort der Zersetzung von Eiweiß- und anderen Nährstoffen im tierischen Organismus. Ebenda. **7**. 407. 1873.

Nabelstrang zur Plazenta. Hier splittern sich die beiden genannten Arterien in feinste Verzweigungen auf. Sie tauchen hier in Form von Chorionzotten in die erweiterten Schleimhautkapillaren, in die intervillösen Räume der Decidua. Bis an diese Stelle sendet der mütterliche Organismus sauerstoffreiches Blut. Damit der Sauerstoff in die fötale Blutbahn, d. h. vorläufig in die Nabelvene eintreten kann, muß er die Epithelien und die Gefäßwandungen der Chorionzotten durchdringen und umgekehrt gibt das venöse fötale Blut der Nabelarterien Kohlensäure auf demselben Wege ab.

Außer diesem Beweise für den Durchtritt von Sauerstoff durch die Blutkapillaren ist uns noch ein weiterer bekannt, nämlich das konstante Auftreten von freiem Sauerstoff im Speichel. Nach *E. Pflüger*[1]) enthält er etwa 0·5 Volumenprozente dieses Gases. Es kann nur aus der Blutbahn stammen und ist offenbar als bei den Oxydationsprozessen in den Zellen der Speicheldrüsen nicht verbrauchter Sauerstoff zu betrachten.

Eine sehr hübsche Methode, die in den Geweben vor sich gehenden Oxydationsprozesse direkt zu verfolgen, hat *Paul Ehrlich*[2]) angegeben. Wird einem Tiere ein Farbstoff in das Blut gespritzt, der sehr leicht durch Reduktion entfärbt und wiederum durch Oxydation Farbe annimmt, so läßt sich die Anwesenheit oxydabler Stoffe in den Geweben leicht feststellen. In ganz besonders hervorragendem Maße eignet sich zu solchen Versuchen das Methylenblau. Injiziert man dieses, so findet man bei frisch getöteten Tieren eine normale Färbung. Erst nach einigem Liegen an der Luft beweist das Auftreten der Farbe des Methylenblaus, daß die Gewebe dieses in reduzierter Form enthalten haben.

Man hat sich vielfach für die Annahme, daß der Sauerstoffverbrauch tatsächlich in die Gewebe und Zellen hinein verlegt werden muß, auf zahlreiche Beobachtungen, die über die Sauerstoffversorgung der niederen Organismen gemacht worden sind, berufen. Ein sehr hübsches Beispiel der direkten Versorgung der Körperzellen mit Sauerstoff ergaben die Beobachtungen von *Kupffer*[3]) und *Max Schultze.*[4]) Ersterer wies darauf hin, daß die Insekten, die

---

[1]) *E. Pflüger;* Die Gase des Speichels. *Pflügers* Archiv. Bd. **1**. 686. 1868. — Ferner *R. Külz:* Über den Gasgehalt menschlicher Sekrete. Zeitschr. f. Biol. **23**. 321. 1887. — *Josef L. Barcroft:* The Oxygen Tension in the Submaxillary Glands and certain other tissues. The Bio-Chemical Journal. **1**. 1. 1906.

[2]) *Paul Ehrlich:* Zur biologischen Verwertung des Methylenblaus. Medizin. Zentralblatt. S. 113. 1885. — Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin 1885. — Vgl. auch *C. A. Herter:* Über die Anwendung reduzierbarer Farbstoffe beim Studium der Verteilung von Giften und ihrer Wirkungen auf die Zelltätigkeit. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 493. 1904 und: Der Einfluß der Kälte auf die Reduktionsprozesse des tierischen Organismus. American Journal of Physiol. **12**. 128. 1904. — *C. A. Herter* und *A. N. Richards:* Der Einfluß von Chloroform auf die intravitale Methylenblaufärbung. Ebenda. **12**. 207. 1904. — *C. A. Herter:* Der Einfluß des Fiebers auf das Reduktionsvermögen des tierischen Organismus. Ebenda. **12**. 457. 1905.

[3]) *Kupffer:* Beiträge zur Anatomie und Physiologie. Festschrift, *C. Ludwig* gewidmet. **1875**. — Vgl. auch *E. Pflüger:* Beiträge zur Lehre von der Respiration. I. Über die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen. *Pflügers* Archiv. **10**. 251. (270 ff.) 1875.

[4]) *Max Schultze:* Archiv f. mikroskop. Anatomie. **1**. 124. 5. 186.

ja kein eigentliches Blutgefäßsystem besitzen, den atmosphärischen Sauerstoff durch ein unendlich fein verteiltes Tracheensystem direkt in die Gewebe hineinleiten. Die feinsten Ausläufer der Tracheen verzweigen sich bei den einzelnen Zellen, so daß diese den Sauerstoff ganz direkt der Luft aus diesen feinen Röhrchen entnehmen können. Andrerseits hat *Max Schultze* nachgewiesen, daß in den Leuchtorganen von Lampyris splendidula die feinsten Enden der Tracheen zu den einzelnen Zellen, welche die Phosphoreszenz veranlassen, hinführen. Die Zellen reißen den Sauerstoff der zugeleiteten Luft so energisch an sich, daß Lichterscheinungen entstehen. Wird die Sauerstoffzufuhr unterbunden, so hört das Leuchten auf.

Sprechen auch diese Beobachtungen unzweifelhaft für die Fähigkeit der Zellen auch höher organisierter Tiere, direkt Sauerstoff aus der Luft aufzunehmen und zu verwenden, so zwingen doch die angeführten Beweise nicht unmittelbar zur Annahme, daß auch bei den höchst organisierten Tieren eine solche direkte Zufuhr von Sauerstoff zu den Zellen stattfindet. Es wäre bei der in aufsteigender Reihe im Tierreich sich mehr und mehr entwickelnden Arbeitsteilung und Spezialisierung einzelner Zellgruppen zu ganz bestimmten Funktionen nicht ausgeschlossen gewesen, daß die Zellen z. B. ihre lebendige Kraft ausschließlich durch Spaltungsvorgänge empfangen, und daß die durch Oxydation erzeugte lebendige Kraft die Wärmequelle des Organismus darstellt. Wir haben früher[1]) bereits ausführlich erörtert, daß Darmparasiten und sogar der Frosch in der Tat längere Zeit ohne Sauerstoff leben und Kohlensäure produzieren können, andrerseits haben wir gelegentlich der Versuche[2]) von *Fick* und *Wislicenus* darauf hingewiesen, daß die durch die Spaltung der Kohlehydrate z. B. allein frei werdende lebendige Kraft bei weitem nicht ausreicht, um die geleistete Arbeit der genannten Autoren zu erklären. Wir sind so früher schon zu der Überzeugung gekommen, daß unter Umständen die Muskelzelle die Gesamtheit der chemischen Spannkräfte des ihm zugeführten Nahrungsmateriales ausnutzen muß, um den an sie gestellten Anforderungen im ganzen Umfange genügen zu können.

Für die Vorstellung, daß die Zellen im allgemeinen für ihre Arbeit mit der durch Spaltungsprozesse frei werdenden Energie auskommen, könnte man anführen, daß es einzellige Wesen gibt, die atmosphärischen Sauerstoff zu ihrem Gedeihen nicht brauchen, ja für die er direkt ein Gift darstellt. Es sind dies die anaëroben Bakterien. Wir kennen alle Übergänge von Bakterien, die zu ihren Lebensprozessen Sauerstoff unbedingt brauchen, bis zu denjenigen, die ihn verpönen. Es gibt temporär anaërobe Bakterien, d. h. solche, die zeitweilig ohne Sauerstoff auskommen. Wesentlich ist, daß alle Kohlensäure entwickeln, ganz gleichgültig, ob sie Sauerstoff aus der Luft aufnehmen oder nicht. Es müssen die gänzlich anaëroben und die temporär anaëroben Bakterien die Fähigkeit haben, aus dem Nährmaterial, auf dem sie wachsen, Sauerstoff an sich zu reißen. Bei den letz-

[1]) Vgl. Vorlesung IV, S. 79.
[2]) Vorlesung IV, S. 73ff.

teren könnte man sich auch vorstellen, daß sie während ihres Lebens den Sauerstoff in sauerstoffreichen Verbindungen aufspeichern und diese dann während der anaëroben Periode verbrauchen, ganz ähnlich, wie offenbar die Muskelzelle befähigt ist, im Ruhestadium Sauerstoff aufzustapeln, um ihn bei der Arbeit mitzuverwenden.

Wir werden später[1]) noch ausführlich auf die Bedeutung des stufenweisen Abbaues der Nahrungsstoffe durch unsere Körperzellen eingehen und erkennen, daß diese es in der Hand haben, durch abwechselnde einfache Spaltung und Oxydation die ihnen mit der Nahrung gebotenen Spannkräfte je nach Bedarf auszunutzen. Jedenfalls sprechen alle Beobachtungen dafür, daß jeder Körperzelle die Möglichkeit geboten sein muß, über Sauerstoff zu Oxydationen und zur Regelung ihres ganzen Haushaltes zu verfügen. Wir werden auch die Tatsachen, die uns zu dieser Annahme zwingen, bald kennen lernen.

Verfolgen wir nun den Sauerstoff auf seinen Wegen von der Aufnahme aus der Luft durch die Lungen bis zu seiner Abgabe an die Zellen der einzelnen Gewebe. Die Vermittlerrolle übernimmt das Blut. Es übernimmt den Sauerstoff aus der Lungenluft und übergibt ihn den Geweben. Man hat den ersteren Gasaustausch auch als äußere und den letzteren als innere Atmung bezeichnet. Es interessiert uns zunächst die Frage, in welcher Weise der aufgenommene Sauerstoff im Blute zirkuliert. Es sind vor allem zwei Möglichkeiten gegeben. Er kann vom Blute einfach absorbiert sein, oder aber, es ist im Blute eine Verbindung vorhanden, die Sauerstoff bindet. Im ersteren Falle, d. h. wenn der Sauerstoff einfach absorbiert wäre, so müßte seine Aufnahme den allgemeinen Gesetzen der Gasabsorption folgen[2]), deren wesentlichste Punkte wir hier kurz streifen wollen.

Die Absorption eines Gases durch eine Flüssigkeit ist abhängig von deren Natur, von der Temperatur und von dem Drucke des Gases, und zwar ist die Gewichtsmenge des von einer bestimmten Flüssigkeit absorbierten Gases dem Druck, unter dem das Gas über dieser steht, proportional. Da nun nach dem *Mariotte*schen Gesetze das Gewicht der Gasvolumina dem Drucke proportional wächst, so ist das absorbierte Gasvolumen unabhängig

---

[1]) Siehe Vorlesung XIX.

[2]) Es muß bezüglich der Einzelheiten dieser Gesetze auf die Lehrbücher der Physik verwiesen werden. Hervorgehoben sei, daß die Gasvolumina zu vergleichenden Betrachtungen auf 0° und 760 *mm* Barometerdruck reduziert werden. Bezüglich der zur Blutgasbestimmung verwendeten Methoden sei auf die Arbeiten von *E. Pflüger:* Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium zu Bonn. Berlin. S. 183. 1865; *Alexander Schmidt:* Verhandl. d. Sächsischen Gesellsch. d. Wissensch. **19.** 30. 1867; *A. Kossel* und *A. Raps:* Über eine selbsttätige Blutgaspumpe. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **17.** 644. 1893; *F. Neesen:* Tropfen-Quecksilberpumpe mit Einrichtung zur Bestimmung der Blutgasmengen. Ebenda. **22.** 478. 1897 verwiesen. Vgl. auch *Franz Müller:* Über die „Ferricyanidmethode" zur Bestimmung des Sauerstoffs im Blut ohne Blutgaspumpe. *Pflügers* Archiv. **103.** 541. 1904. Ferner *J. Geppert:* Die Gasanalyse und ihre physiologische Anwendung nach verbesserten Methoden. Berlin 1886.

vom Drucke. Wenn nicht ein einzelnes Gas, sondern ein Gemisch von Gasen über einer Flüssigkeit steht, so erfolgt die Absorption jedes einzelnen Gases ganz unabhängig von den anderen und hängt ganz ausschließlich vom Druck ab, den das betreffende Gas ausübt (*Daltons* Gesetz). Diesen Druck nennt man Partiardruck. Er kann berechnet werden, sobald man den von allen Gasen zusammen ausgeübten Druck und die Zusammensetzung der Gasmischung kennt. Der Partiardruck beträgt dann genau soviel Prozent des Gesamtdruckes, als das betreffende Gas in Volumenprozent der Gasmischung ausmacht.

Wird eine Flüssigkeit mit einer bestimmten Gasmenge längere Zeit in Berührung gelassen, so wird sie sich mit diesem Gase sättigen. Ist dies geschehen, dann ist die Spannung des betreffenden Gases in der Flüssigkeit dem Partiardrucke desselben in der über ihr stehenden Atmosphäre gleich. Es stellt sich zwischen dem Gas der Luft und dem der Flüssigkeit ein bestimmtes Gleichgewicht her. Wird es gestört, z. B. durch Verminderung des Gehaltes der über der Flüssigkeit stehenden Gasschichte an dem eben betrachteten Gase, so wird die Flüssigkeit solange von diesem Gase abgeben, bis sich von neuem ein Gleichgewicht hergestellt hat. Man kann diesen Umstand benutzen, um auf eine einfache Weise die Gasspannung einer Flüssigkeit zu bestimmen. Sie wird mit einem Gasgemisch von genau bestimmtem Gehalte an einzelnen Gasen und bekanntem Gesamtdruck — und damit, wie oben erwähnt, auch bekanntem Partiardruck der an der Zusammensetzung des Gasgemisches beteiligten Gase — einige Zeit geschüttelt. Je nachdem nun das Gasgemisch das Gas, dessen Spannung in der Flüssigkeit man zu bestimmen wünscht, in geringerer oder größerer oder gleicher Spannung enthält, wird es eine Zunahme, resp. Abnahme des Gehaltes an diesem Gase aufweisen, oder aber es wird im letzteren Falle keine Änderung erfahren.

Nach diesen Vorbemerkungen, die natürlich ein eingehendes Studium der Lehre der Gasabsorption nicht ersetzen können, kehren wir nun zur Frage zurück, in welcher Form der Sauerstoff im Blute zirkuliert. Diese Frage muß nach dem eben Mitgeteilten sehr einfach zu entscheiden sein. Wir können aus dem Gehalt der eingeatmeten Luft an Sauerstoff resp. dem Partiardruck der Alveolarluft an Sauerstoff unter Berücksichtigung der Körpertemperatur und der Zusammensetzung des Blutes genau berechnen, wieviel Sauerstoff dieses durch einfache Absorption aufnehmen kann.

Aus dem eben Angeführten ergeben sich verschiedene Methoden zur Bestimmung des Gasgehaltes einer Flüssigkeit. Da mit steigender Temperatur die Menge des absorbierten Gases abnimmt, läßt es sich durch Erwärmen austreiben. Siedet die Flüssigkeit, dann hat sie alles absorbierte Gas abgegeben. Dasselbe wird erreicht, wenn der Druck des betreffenden Gases gleich Null wird, sei es, daß ein völliges Vakuum über der Flüssigkeit hergestellt wird, sei es, daß dasjenige Gas, das in der Flüssigkeit absorbiert ist, aus der über ihr stehenden Atmosphäre völlig verdrängt

wird. Letzteres muß nach dem eben Besprochenen genau denselben Effekt haben, wie wenn sämtliche Gase entfernt werden, denn in beiden Fällen ist der Partiardruck des betreffenden Gases, auf den ja alles ankommt, gleich Null.

Die eingeatmete Luft enthält nun rund 79 Volumenprozent Stickstoff, 21% Sauerstoff und 0·03% Kohlensäure und schwankende Mengen von Wasserdampf. Vergleicht man nun die vom Blute in den Lungen aufgenommene Menge von Sauerstoff mit der aus dem Sauerstoffpartiardruck berechneten, so ergibt sich, daß die im Blute enthaltene Sauerstoffmenge eine derart große ist, daß sie ganz unmöglich einfach absorbiert sein kann.[1]) In ganz anderer Weise verhält sich der Stickstoff und das Argon der Luft, die beide, soviel wir wissen, am Stoffwechsel in keinerlei Weise beteiligt sind. Sie sind in der Hauptsache einfach physikalisch absorbiert. Der Absorptionskoëffizient des Stickstoffs beträgt bei Körpertemperatur etwa 0·013—0·02. Der Sauerstoff hingegen folgt keineswegs den Gesetzen der Gasabsorption. Der Sauerstoffgehalt des Blutes zeigt bei verschiedenem Sauerstoffpartiardruck innerhalb bestimmter Grenzen nur ganz unbedeutende Schwankungen. Das Blutplasma vermag aus der atmosphärischen Luft nur etwa 0·65 Volumenprozent Sauerstoff aufzunehmen.[2]) Tatsächlich enthält das arterielle Blut mehr als 70mal soviel Sauerstoff. Andrerseits wird der Sauerstoff aus dem Blute, wenn die über ihm sich befindliche Luft allmählich durch Auspumpen entfernt wird, nicht proportional der Druckveränderung abgegeben. Erst wenn der Luftdruck auf 358 *mm* Hg gesunken ist, beginnt der Sauerstoff zu entweichen.

Da das Blutplasma, wie schon erwähnt, 0·65 Volumenprozent Sauerstoff absorbiert enthält, so muß der ganze Rest des im Blut enthaltenen Sauerstoffs in irgend einer Form gebunden sein, und zwar offenbar an die Blutkörperchen. Im arteriellen Blut des Hundes fand *E. Pflüger*[3]) im Mittel 22 Volumenprozent Sauerstoff. Wenn man nun aus den Blutkörperchen den Farbstoff herauslöst, oder eine Hämoglobinlösung verwendet, die denselben Gehalt an Hämoglobin besitzt, wie das untersuchte Blut, so findet

[1]) Vgl. *G. Hüfner:* Über das Gesetz der Dissoziation des Oxyhämoglobins und über einige daran sich knüpfende wichtige Fragen aus der Biologie. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1890**. S. 1. **1895**. 209.

[2]) In neuerer Zeit hat *Christian Bohr* (Absorptionskoëffizienten des Blutes und des Blutplasmas für Gase. Skand. Archiv f. Physiol. **17**. 104. 1905) die Absorptionskoëffizienten des Blutes und des Plasmas für Gase genauer berechnet. Er fand folgende Werte:

	Sauerstoff		Stickstoff		Kohlensäure	
	15°	38°	15°	38°	15°	38°
Wasser	0·0342	0·0257	0·0179	0·0122	1·019	0·555
Plasma	0·033	0·023	0·017	0·012	0·994	0·541
Blut	0·031	0·022	0·016	0·011	0·937	0·511
Blutkörperchen . .	0·028	0·019	0·014	0·009	0·825	0·450

[3]) *E. Pflüger:* Zentralblatt f. d. medizin. Wissensch. 722. 1867 und Über die Geschwindigkeit der Oxydationsprozesse im arteriellen Blutstrom. *Pflügers* Archiv. **1**. 274. (288). 1868.

man, daß diese Lösungen sich in engen Grenzen genau so verhalten, wie das Blut selbst. Damit ist bewiesen, daß das **Hämoglobin** diejenige Verbindung im Blute ist, die die Hauptmasse des zirkulierenden Sauerstoffs bindet. Indem das Hämoglobin Sauerstoff aufnimmt, geht es in Oxyhämoglobin über. Auf 1 Molekül Hämoglobin kommt 1 Molekül Sauerstoff und auf 1 *g* Hämoglobin etwa 1·56 cm^3 dieses Gases (gemessen bei 0° und 760 *mm* Quecksilberdruck). Nun enthält Hundeblut etwa 14·5% Hämoglobin. Aus diesem Gehalte berechnen sich (1·56 × 14·5) 22·6 Volumenprozent Sauerstoff. Diese Menge entspricht recht gut dem eben angeführten direkt im Blute selbst bestimmten Werte. Eine direkte Übertragung der an Hämoglobinlösungen gewonnenen Resultate bezüglich der Sauerstoffaufnahme unter verschiedenartigen Bedingungen auf das Blut hat sich nicht als berechtigt herausgestellt. Es sind mehrere Tatsachen bekannt geworden, welche beweisen, daß zwischen beiden Verschiedenheiten bestehen. Es kann dies mannigfache Gründe haben. Es ist denkbar, daß das Hämoglobin bei seiner Darstellung Veränderungen erleidet. Andrerseits ist auch die Möglichkeit zu betonen, daß das Hämoglobin durch die Art, wie es im Blutkörperchen enthalten ist, beeinflußt wird. Es ist auch sehr fraglich, ob das Hämoglobin als eine einheitliche Substanz aufzufassen ist. Konstant in seiner Zusammensetzung ist der eisenhaltige Paarling, schwankend kann das Verhältnis zwischen diesem und dem Globin, dem Eiweißpaarling sein, d. h. die Anzahl der Globinmoleküle, welche mit dem Hämatin sich binden, kann von Fall zu Fall sich ändern. Es verdient dies hier hervorgehoben zu werden, weil gewiß manche Verschiedenheiten in den einzelnen Beobachtungen ihren Grund in der Übertragung der an Hämoglobinlösungen gefundenen Befunde auf das Blut haben.

Im Hämoglobin selbst nun, das, wie wir gesehen haben [1]), aus einem Eiweißkörper, dem Globin, und einem eisenhaltigen Anteil, dem Hämatin, besteht, bindet nur der letztere Sauerstoff. Es geht dies ohne weiteres daraus hervor, daß das Hämatin aus der Luft dasselbe Volumen Sauerstoff aufnimmt wie das Hämoglobin selbst. Man nennt die Sauerstoffverbindung des Hämatins **Hämochromogen**. Während jedoch der an das Hämochromogen gebundene Sauerstoff nicht auspumpbar ist, d. h. in offenbar recht fester Bindung sich findet, ist letzteres beim Hämoglobin selbst nicht der Fall. Diese Tatsache ist für das ganze Verständnis des Sauerstofftransportes im Blute und vor allem von dessen Abgabe an die Gewebe von weittragendster Bedeutung. Das Oxyhämoglobin, die Sauerstoffverbindung des Hämoglobins, gehört zu den sogenannten **dissoziablen** Verbindungen. Ehe wir den Sauerstofftransport durch das Blut und die innere Atmung weiter erörtern, müssen wir uns zuerst darüber klar werden, von welchen Bedingungen im tierischen Organismus die Dissoziation des Oxyhämoglobins abhängig ist. Wir haben bereits erwähnt, daß das Blutplasma Sauerstoff absorbiert enthält. Seine Menge ist den Gesetzen der Gasabsorption entsprechend klein. Es ist ganz klar, daß der absorbierte Sauerstoff genau den Gesetzen der Gasabsorption folgen

[1]) Vgl. Vorlesung VII, S. 153.

muß. Einmal wird die Menge dieses Gases sich in ein bestimmtes Gleichgewicht setzen mit der Alveolarluft. Andrerseits wird dieser absorbierte Sauerstoff beim Transport in der Blutbahn nach den Geweben unbedingt das Bestreben haben, sich mit deren Sauerstoffspannung auszugleichen, und zwar ebenfalls entsprechend den kurz erörterten Gesetzen. Nun werden wir später sehen, daß die Gewebe beständig Sauerstoff verbrauchen und Kohlensäure produzieren. Auf alle Fälle wird in ihnen ein Minimum von Sauerstoff sich finden gegenüber dem absorbierten („gelösten") Sauerstoff des Blutes, d. h. die Sauerstoffspannung wird niedriger sein, als die des Blutes. Daraus folgt, daß Sauerstoff aus dem Blut nach den Geweben strömt. Es kann nun keinem Zweifel unterliegen, daß zunächst der gelöste Sauerstoff abgegeben wird. In dem Maße, in dem dieser abnimmt, wird das Oxyhämoglobin dissoziiert werden, d. h. Sauerstoff an das Plasma abgeben. Ist diese Auffassung richtig, dann muß sich der Sauerstoff aus dem Blute vollständig auspumpen lassen, und zwar auch bei niederer Temperatur, d. h. unter Ausschluß von Wärme, welche ja ihrerseits eine Dissoziation des Oxyhämoglobins herbeiführen könnte. Dies ist nun in der Tat der Fall.[1]) Für die Zellen ist also im gegebenen Momente nur der im Plasma gelöste Sauerstoff verwendbar. Der Sauerstoff des Hämoglobins stellt gewissermaßen die Reserve dar. Nur der absorbierte Sauerstoff bestimmt die Spannung dieses Gases im Blute und vermittelt damit den Gasaustausch. Von der Größe dieser Spannung wird natürlich auch die Größe der Abgabe des Sauerstoffs an die Gewebe direkt abhängen.

Der Umstand, daß der Sauerstoff des Blutes nicht einfach absorbiert, sondern, wenn auch locker, zum weitaus größten Teil gebunden ist, ist für den ganzen Stoffwechsel von der größten Bedeutung. Der tierische Organismus wird in ziemlich weiten Grenzen unabhängig von dem Sauerstoffpartiardruck der Umgebung. Das Blut entnimmt aus sehr verdünnter Luft den Sauerstoff und bindet ihn an das Hämoglobin. Man kann sich diesen Prozeß so vorstellen, daß zunächst Sauerstoff den Gesetzen der Gasabsorption folgend vom Plasma aus der Alveolenluft aufgenommen wird, und da dieses gelöste Gas fortwährend vom Hämoglobin gebunden wird, immer neue Sauerstoffmengen in das Blut hinein diffundieren. So schafft sich der Organismus Vorräte an Sauerstoff, die es ermöglichen, daß er auch bei unvorbereiteten, größeren Anforderungen an dieses wichtige Gas stets zur Verfügung ist.

Es fragt sich nun, wie sich die vom arteriellen Blute aufgenommene Sauerstoffmenge zu derjenigen verhält, welche das Blut der atmosphärischen Luft entnimmt, wenn es mit dieser geschüttelt wird. Es hat sich gezeigt, daß normalerweise das Blut mit Sauerstoff fast gesättigt ist, d. h., daß es beim ausgiebigen Schütteln mit Luft nicht viel mehr Sauerstoff aufnimmt, als das arterielle Blut enthält. Die Aufnahme des Sauerstoffs durch das Blut ist von bestimmten Bedingungen abhängig. Diese

---

[1]) Vgl. *Christian Bohr:* Blutgase und respiratorischer Gaswechsel. Handbuch der Physiologie des Menschen. Bd. **1**. 1. Hälfte. S. 221 u. 222. 1905.

ergeben sich für den kleinen, im Plasma absorbierten Teil des Sauerstoffs ganz von selbst. Der an das Hämoglobin gebundene Gasanteil hingegen zeigt ein von den Absorptionsgesetzen ganz unabhängiges Verhalten. *Paul Bert*[1]) stellte zunächst den Einfluß der Temperatur fest. Er fand bei höheren Sauerstoffspannungen keine sichere Wirkung derselben, wohl aber war die Sauerstoffaufnahme bei niedrigen Sauerstoffspannungen geringer bei Körpertemperatur als z. B. bei Zimmerwärme. Die Abhängigkeit der Sauerstoffaufnahme durch das Blut von der Sauerstoffspannung geht sehr klar aus der folgenden von *Krogh*[2]) gewonnenen Tabelle hervor. *Krogh* untersuchte Pferdeblut von 38°, und zwar bestimmte er die Menge des im Blute chemisch gebundenen Sauerstoffs, d. h. die gesamte aufgenommene Sauerstoffmenge minus dem im Plasma einfach absorbierten Anteil des Sauerstoffs. Diese Werte lassen sich auch graphisch darstellen, indem man die Sauerstoffspannungen als Abszissen und die aufgenommenen Sauerstoffmengen als Ordinaten einträgt. In der auf Seite 448 stehenden Figur, welche zwei solcher Kurven — Sauerstoffspannungskurven, wie *Bohr* sie nennt — wiedergibt, entspricht die punktierte der Sauerstoffaufnahme durch das Plasma, die ausgezogene dem chemisch gebundenen Sauerstoff.

Spannung des Sauerstoffs in Millimetern	Pferdeblut 38° — In 100 *cm*³ Blut		Pferdeblut 38° — Sauerstoff aufgenommen	
	chemisch gebundener Sauerstoff	im Plasma gelöster Sauerstoff	Prozent chemisch gebunden	in 100 *cm*³ Plasma gelöst
10	6·0	0·020	30·0	0·030
20	12·9	0·041	64·7	0·061
30	16·3	0·061	81·6	0·091
40	18·1	0·081	90·4	0·121
50	19·1	0·101	95·4	0·152
60	19·5	0·121	97·6	0·182
70	19·8	0·141	98·8	0·212
80	19 9	0·162	99·5	0·243
90	19·95	0·182	99·8	0·273
150	20·0	0·303	100	0·455

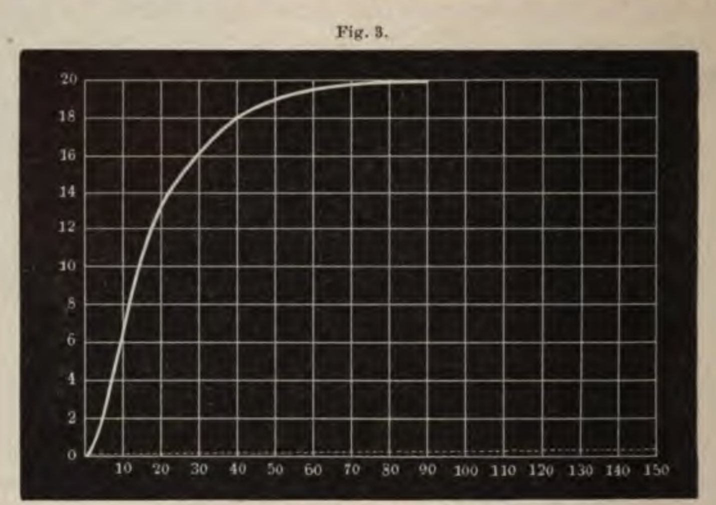
Bezüglich des in der obigen Tabelle wiedergegebenen Prozentgehaltes an chemisch gebundenem Sauerstoff ist zu bemerken, daß die bei 150 *mm*

[1]) *Paul Bert:* La pression barométrique. Paris 687. 1878. — Vgl. auch *A. Löwy:* Über die Bindungsverhältnisse des Sauerstoffs im menschlichen Blut. Zentralblatt f. Physiologie. **13**. 449. 1899. — Dissoziationsspannung des Oxyhämoglobins im menschlichen Blute. Archiv f. Physiol. (u. Anat.) 231. **1904** und Zur Frage der Dissoziation des Oxyhämoglobins. Ebenda. **1904**. 565. Verhandl. der physiol. Gesellsch. zu Berlin. Sitzung vom 11. März 1904.

[2]) *A. Krogh:* Apparate und Methoden zur Bestimmung der Aufnahme von Gasen im Blute bei verschiedenen Spannungen der Gase, nebst einer Normalkurve für die Sauerstoffaufnahme des Pferdeblutes bei Spannungen von 0—150 *mm*. Skandin. Archiv für Physiol. **16**. 390. 1904.

Spannung aufgenommene Menge = 100 gesetzt ist. Die beiden Kurven, welche die Sauerstoffaufnahme des Pferdeblutes demonstrieren, zeigen mit

Fig. 3.



Sauerstoffspannungskurve bei 38° Pferdeblut.

eklatanter Deutlichkeit das verschiedene Verhalten des chemisch gebundenen und des einfach absorbierten Sauerstoffs bei wechselnder Sauerstoffspannung. Die das Verhalten des letzteren darstellende Kurve steigt kontinuierlich an — genau entsprechend den Gasabsorptionsgesetzen. Der chemisch gebundene Sauerstoff dagegen zeigt sich nur bei geringerer Sauerstoffspannung von dieser bedeutend abhängig, eine Erscheinung, die wir übrigens bereits betont haben.

Wir dürfen hier nicht verschweigen, daß in neuerer Zeit namentlich von *Ch. Bohr*[1]) mancherlei Beobachtungen gemacht worden sind, die die Annahme, daß die Sauerstoffbindung durch das Hämoglobin eine konstante Größe darstellt, erschüttern.[2]) *Bohr* spricht direkt von einer spezifischen Sauerstoffkapazität des Blutes bei verschiedenen Tierarten und verschiedenen Individuen. Das Verhältnis des Hämoglobins resp. des in ihm enthaltenen Eisens und der aufgenommenen Sauerstoffmenge schwankt. *Bohr* greift zur Erklärung dieser Erscheinung zu der Annahme, daß der Blutfarbstoff nicht einheitlich ist, sondern aus verschiedenen Komponenten sich zusammensetzt, die einzeln eine verschiedene Menge Sauerstoff binden. Es wäre denkbar, daß jedes Blutkörperchen ursprünglich einen gleichmäßigen Farbstoff einschließt, dessen spezifischer Charakter erst allmählich durch verschiedenartige Einwirkungen erworben wird. Aus diesem Umstande würden sich die Beobachtungen erklären, daß Eisen und Sauerstoff oft nicht in

[1]) Vgl. *Christian Bohr:* Handbuch der Physiol. l. c. S. 93.
[2]) *G. Hüfner:* Neue Versuche zur Bestimmung der Sauerstoffkapazität des Blutfarbstoffs. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1894**. 130.

gleichem Verhältnis gefunden werden. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß die Annahme *Bohrs* vorläufig nur als eine Hypothese aufgefaßt werden darf. Sie entbehrt eines wirklich einwandfreien Beweises. Wir sind auf die Untersuchungen *Bohrs* ganz besonders deshalb eingetreten, weil sie in eines der wenigen, durch die experimentelle Forschung in weiten Grenzen scheinbar abgeschlossene Gebiet von neuem Bewegung hineingetragen haben. Von neuem sind alle Fragen des Sauerstofftransportes flüssig geworden, neue Fragestellungen sind erschlossen, und manche ganz einheitlich und einfach erscheinende Prozesse sind als ein ganz komplizierter Mechanismus erkannt worden.

Um ein richtiges Verständnis des Sauerstofftransportes im Blut, seiner Aufnahme in den Lungen und seiner Abgabe an die Gewebe zu erhalten, müssen wir die Verfolgung des Sauerstoffs auf diesem Wege vorläufig abbrechen und uns mit einem der Endprodukte der durch Vermittlung des Sauerstoffs erfolgten Verbrennung der organischen Nahrungsstoffe in den Geweben, nämlich mit der Kohlensäure, beschäftigen. Es ist dieser Gang der Betrachtung deshalb nötig, weil nach den Untersuchungen von *Bohr* ganz offenbar zwischen dem Sauerstoffgehalt der roten Blutkörperchen und dem Kohlensäuregehalt des Blutes bestimmte Beziehungen bestehen. Die dem Blute zugeführte Kohlensäure entstammt, wie gesagt, den Geweben. Überall entsteht in den Zellen als eines der Endprodukte des Stoffwechsels das genannte Gas. Es muß sich somit in den einzelnen Geweben eine bestimmte Kohlensäurespannung entwickeln, die sich mit derjenigen der umliegenden Zellkomplexe und auch mit der des Blutes in ein Gleichgewicht zu setzen sucht. Strömt nun eben frisch mit Sauerstoff beladenes arterielles Blut durch diese an Kohlensäure reichen Gewebe, so wird dieses Gas in das Blut hineindiffundieren, denn die Kohlensäurespannung des arteriellen Blutes ist eine viel geringere als die der Gewebe. Die Menge der Kohlensäure im arteriellen Blute ist im Mittel zu 40 Volumenprozent bestimmt worden. Ihre Menge schwankt übrigens sehr. Im venösen, d. h. aus den Geweben abfließenden Blute ist der Kohlensäuregehalt ein größerer. Die folgende Tabelle gibt einige Durchschnittswerte des Gehaltes an einzelnen Gasen im arteriellen und venösen Blute wieder.[1])

	Sauerstoff	Kohlensäure	Stickstoff
Arterie . . .	20	43·6	1·2
Vene	12	50·0	1·2

Das Venenblut aus verschiedenen Gefäßbezirken zeigt einen recht schwankenden Gehalt an einzelnen Gasen. Einen Einblick in den Kohlensäuregehalt des Gesamtvenenblutes muß das Blut des rechten Herzens geben, denn in diesem findet eine Mischung des gesamten venösen Blutes statt. Schon *Schöffer*[2]) in *Ludwigs* Laboratorium hat die Zusammensetzung

[1]) *Christian Bohr:* Handbuch. l. c. 83.
[2]) *Schöffer:* Sitzungsberichte d. Wiener Akad. **41**. 613. 1860. — *C. Ludwig:* Zusammenstellung der Untersuchungen über Blutgase. Medizin. Jahrbücher. Wien 1865.

des Arterienblutes mit der des Blutes des rechten Herzens verglichen. Die folgende Tabelle gibt die von *Bohr* und *Henriques* gefundenen Werte wieder.

	Sauerstoff		Kohlensäure		Stickstoff	
	Arterie	Rechtes Herz	Arterie	Rechtes Herz	Arterie	Rechtes Herz
I	25·6	17·3	44·0	51·5	1·23	1·31
II	21·3	11·9	42·6	48·5	1·19	1·06
III	20·3	14·4	45·9	50·3	1·18	1·40
Mittel	**22·4**	**14·5**	**44·2**	**50·1**	**1·20**	**1·26**

Betrachten wir die im arteriellen, wie im venösen Blute vorhandene Kohlensäure, so wird uns sofort klar, daß sie unmöglich einfach absorbiert sein kann. Ihre Menge ist hierzu viel zu groß. Sie muß zum Teil ganz gleich, wie der Sauerstoff, chemisch gebunden sein. Die Kohlensäureabsorption des Blutes ist allerdings von der Spannung der Kohlensäure des Gases abhängig, mit dem sie im Gleichgewicht steht, sie ist jedoch dieser Spannung nicht proportional. Es fragt sich nun, an welche Stoffe im Blute die Kohlensäure gebunden ist. Die Verhältnisse liegen hier viel verwickelter als beim Sauerstoff. Bei diesem kommt nur eine Bindung in Betracht, die mit dem Hämoglobin. Die Kohlensäure dagegen verteilt sich auf verschiedene Stoffe. Ein Teil der Kohlensäure ist gelöst, und zwar sowohl im Plasma als in den Blutkörperchen und folgt den Gesetzen der Gasabsorption. Als durchschnittlicher Druck der Kohlensäure im Organismus ist ein solcher von 30 *mm* zu betrachten. Bei diesem beträgt die in 100 cm^3 Blut physikalisch gelöste Kohlensäure 2·01 cm^3. Das Blut nimmt nun bei 30 *mm* Spannung etwa 40 Volumenprozent Kohlensäure auf, somit sind nur etwa 5% der totalen Kohlensäure einfach gelöst.

Es ist von Interesse, zu wissen, wie sich die Kohlensäure im Blute auf die Blutkörperchen und auf das Plasma verteilt. Nach *Setschenow*[1]) kommen beim Hundeblut zirka $^2/_3$ der Kohlensäure auf das letztere und $^1/_3$ auf die Blutkörperchen. *Kraus*[2]) fand für Ochsenblut ähnliche Werte. Nach *Frédéricq*[3]) enthalten dagegen im Pferdeblut die Blutkörperchen $^1/_4$, das Plasma $^3/_4$ der gesamten Kohlensäure.

Über den Einfluß der Kohlensäurespannung auf die Aufnahme der Kohlensäure durch das Plasma belehren die folgenden von *A. Jaquet*[4]) bei 37·5° ermittelten Zahlen. Übrigens schwanken die absoluten Werte der Kohlensäureabsorption außerordentlich. Sie sind abhängig vom Alkaleszenz-

— *N. Zuntz* und *Hagemann:* Stoffwechsel des Pferdes. Berlin 1898. Ergänzungsband III zu den landwirtschaftl. Jahrb. **27**. 1898.

[1]) *Setschenow:* Mémoires de l'Acad. de St. Pétersbourg. **26**. 59. 1879.

[2]) *Kraus:* Festschrift. Graz. S. 19. 1898.

[3]) *L. Frédéricq:* Sur la répartition de l'acide carbonique du sang entre les globules rouges et le sérum. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **84**. 661. 1877 und: Recherches sur la constitution du Plasme sanguin. Ebenda **85**. S. 48. 1878.

[4]) *A. Jaquet:* Über die Wirkung mäßiger Säurezufuhr auf Kohlensäuremenge, Kohlensäurespannung und Alkaleszenz des Blutes. Archiv f. experim. Path. und Pharm. **30**. 311. 1892.

grad des Plasmas. Sind somit auch die in der Tabelle angeführten Zahlen an und für sich nur von relativem Werte, so bleibt doch die Abhängigkeit von der Kohlensäurespannung natürlich bestehen.

Kohlensäureabsorption im Serum.

CO_2-Spannung *mm*	CO_2 chemisch gebunden in 100 cm^3
14·8	45·8
16·5	57·4
17·0	58·5
26·6	61·7
42·7	63·7

Es geht aus dieser Zusammenstellung hervor, daß bei niederen Drucken ein bedeutendes Ansteigen der Kohlensäureaufnahme mit der Zunahme des Druckes stattfindet. Von 20 *mm* Spannung an ist die Vermehrung der Aufnahme weniger ausgesprochen.

Wenden wir uns nun zu den Verbindungen des Plasmas, welche Kohlensäure chemisch binden können. In erster Linie kommen die Alkalisalze in Betracht, und zwar hauptsächlich deren Karbonate. Ihre Menge im Plasma ist keine geringe. Es überwiegen die Natronsalze. Nun kann ja Monokarbonat bekanntlich unter Bildung von Bikarbonat Kohlensäure aufnehmen und durch ihre Abgabe wiederum zu ersterer Verbindung zurückverwandelt werden. So ließe sich in einfacher Weise der Kohlensäuretransport aus den Geweben und im Blute nach den Lungen erklären. In Wirklichkeit liegen die Verhältnisse nicht so einfach. Die Dissoziation des Bikarbonats bei 37° in Lösungen derselben Konzentration, wie sie dem Serum zukommt, findet nämlich erst dann deutlich nachweisbar statt, wenn die Kohlensäurespannung bis unter wenige Millimeter sinkt. Bei einer Spannung von 0·2 *mm* sind noch etwa $^3/_5$ der gesamten dissoziablen Kohlensäuremenge gebunden. Nach den angeführten Beobachtungen von *Jaquet* verhält sich die Kohlensäure des Plasmas ganz anders. Eine völlige Sättigung ist bei 15 *mm* Kohlensäurespannung nicht erreicht. Das Verhalten der im Plasma locker gebundenen Kohlensäure findet somit durch ihre Beziehungen zu dem Mono- resp. Bikarbonat keine volle Erklärung. Vor allem widerspricht einer solchen einfachen Auffassung die Tatsache, daß durch Evakuieren aus dem Plasma mehr als die Hälfte der nicht einfach absorbierten Kohlensäure ausgetrieben werden kann. Da uns im Plasma nun außer den Bikarbonaten keine anderen Verbindungen bekannt sind, welche Kohlensäure in größerer Menge binden könnten, so drängt uns die eben angeführte Erscheinung zu der Annahme, daß im Plasma neben der Kohlensäure noch schwache Säuren enthalten sind, welche mit ihr um den Besitz des Alkalis ringen. Schon *Sertoli*[1]) suchte nach solchen

[1]) *Sertoli: Hoppe-Seyler*, Medizin.-chem. Unters. Berlin. S. 350. 1868. — Vgl. auch *N. Zuntz: Hermanns* Handbuch der Physiologie. Bd. 4. 64. 1882. — *Torup:* Die Kohlensäurespannung des Blutes. Kopenhagen. S. 36. 1887. — Vgl. auch *Kurt Brandenburg:* Über das diffusible Alkali und die Alkalispannung des Blutes in Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Medizin. 45. H. 3 u. 4.

schwachen Säuren und betrachtet als solche die **Albuminstoffe** des Plasmas, und zwar in erster Linie die Globuline. Es besteht heute kein Zweifel mehr, daß tatsächlich die Albuminstoffe im Serum als Alkaliverbindungen vorhanden sind. Sie werden aus dieser Verbindung verdrängt, wenn die Kohlensäure im Übergewicht ist. In überzeugender Weise haben vor allem *N. Zuntz* und *A. Löwy*[1]) den Nachweis erbracht, daß die eben besprochene Ansicht richtig ist. Sie fanden, daß die Menge des diffusiblen Alkalis im Serum beim Durchleiten von Kohlensäure zunimmt. Es ist dies darauf zurückzuführen, daß in dem Maße, in dem Kohlensäure in das Serum eintritt, Alkalialbuminate, die ja nicht diffundieren, zerlegt werden und Alkalikarbonate entstehen, die nun durch die Diffusionsmembran durchtreten können.

Es fragt sich nun, ob das Alkali des Serums, wenn der Kohlensäurepartiardruck = 0 gesetzt wird, ganz von Eiweiß mit Beschlag belegt wird, oder aber, ob außerdem noch Alkali im Überschuß vorhanden ist. Diese Frage mußte sich entscheiden lassen. Wenn außer den Alkalialbuminaten keine Alkalisalze mehr im Plasma vorhanden sind, dann war zu erwarten, daß im Momente, in dem die Albumine vollständig von dem vorhandenen Alkali Besitz ergriffen haben, d. h. beim Partiardruck der Kohlensäure = 0, sämtliche Kohlensäure aus dem Plasma ausgetrieben wird. Dies ist nun in der Tat, wie *E. Pflüger*[2]) nachgewiesen hat, nicht der Fall. Er fand in einem Versuche 4·9 Volumenprozent und in einem anderen 9·3 Volumenprozent Kohlensäure, die im Plasma zurückgeblieben und somit nicht auspumpbar war. *Pflüger* wies diesen Anteil des Serums an Kohlensäure nach, indem er diesem eine Säure zusetzte, d. h. *Pflüger* ersetzte die Wirkung der Albuminstoffe, die an Menge zur totalen Bindung des vorhandenen Alkalis nicht ausreichten, durch künstliche Zugabe einer Säure, welche den Rest der an Alkali gebundenen Kohlensäure verdrängte.

Es ergibt sich aus diesen Befunden folgendes Bild der Kohlensäurebindung im Plasma. Ein Teil der Kohlensäure ist offenbar auch bei niedrigen Spannungen als Bikarbonat vorhanden. Mit wachsender Kohlensäurespannung im Plasma ergreift ein weiterer Teil der Kohlensäure Besitz von dem an die Albuminate gebundenen Alkali. Mit der Feststellung dieser Bindungsarten ist unser Einblick in den Kohlensäuregaswechsel gewiß wesentlich erleichtert, jedoch bis heute noch in keineswegs befriedigender Weise geklärt.

Die Ursache, weshalb uns vorläufig eine klare Übersicht über die Bindungsverhältnisse der Kohlensäure im Plasma und namentlich die genaueren Daten der Dissoziation der einzelnen Verbindungen fehlen, liegt darin, daß das Plasma ein kompliziertes Gemisch verschiedenartiger Stoffe darstellt, die sich untereinander in der mannigfachsten Weise beeinflussen. Das Studium des Verhaltens der Bikarbonate für sich und anderenteils der Alkalialbuminate führt zu keinen auf das Plasma direkt übertragbaren Re-

[1]) *N. Zuntz* und *A. Löwy:* Über die Bindung der Alkalien in Serum und Blutkörperchen. — *Pflügers* Archiv. 58. 511. 1894.

[2]) *E. Pflüger:* Die Kohlensäure des Blutes. Bonn. S. 11. 1864.

sultaten, weil es vorläufig unmöglich ist, die im Plasma vorliegenden Bedingungen nachzuahmen.

Es ist kein Zweifel, daß auch den phosphorsauren Alkalien, welche im Plasma, wenn zum Teil auch in geringer Menge, stets vorhanden sind, eine Rolle bei der Kohlensäurebindung zukommt. Na_2HPO_4 zerfällt bei der Einwirkung von Kohlensäure in NaH_2PO_4 und $NaHCO_3$.

Nach den Versuchen von *Setschenow*[1]) findet die Abspaltung des Alkalis aus den Alkalialbuminaten erst bei Kohlensäurespannungen statt, die die im Organismus gewöhnlich vorhandene übersteigen. Wir hätten in diesen Verbindungen einen Regulationsmechanismus vor uns, durch den verhütet wird, daß die Kohlensäurespannung über ein bestimmtes Maß hinaus anwächst. Überschreitet sie den normalen Wert, dann wird sofort durch Freiwerden von Albuminstoffen Alkali zur Bindung der Kohlensäure zur Verfügung gestellt und so einem weiteren Ansteigen der Kohlensäurespannung entgegengewirkt.

Die Kohlensäure des Blutes ist keineswegs nur im Plasma teils frei gelöst, teils chemisch gebunden vorhanden. Sie ist auch in den Blutkörperchen in beiden Formen enthalten. Die Menge der physikalisch gelösten Kohlensäure bei 30 *mm* Spannung und 38° beträgt für die 100 cm^3 Blut entsprechenden Blutkörperchen etwa 0·6 cm^3. Der größte Teil der in den Blutkörperchen enthaltenen Kohlensäure folgt den Gesetzen der Gasabsorption nicht. Dieser Teil ist gebunden, und zwar vornehmlich an den Blutfarbstoff, das Hämoglobin. Dieses kann sich in zweierlei Weise an der Kohlensäureaufnahme beteiligen. Einmal kann es mit seinem Globinpaarling und den übrigen Eiweißstoffen mit der Kohlensäure um den Besitz des Alkalis streiten. Andrerseits kann jedoch das Hämoglobin auch direkt Kohlensäure binden. Die erstere Form der Beteiligung des Hämoglobins an der Kohlensäurebindung entspricht genau der beim Plasma erwähnten. Auch hier wird die Bindung zwischen Hämoglobin und Alkali erst gelöst, wenn die Kohlensäurespannung ganz erhebliche Werte erreicht. So fand *N. Zuntz*[2]), daß die Verbindungen des Hämoglobins mit Alkali erst bei einer 70 *mm* übersteigenden Kohlensäurespannung erheblich gespalten werden. Der Organismus greift somit nur im Notfall zu dieser Aushilfe.

Es fragt sich nun, wie die zweite Bindungsart, die von Kohlensäure und Hämoglobin selbst, sich verhält. Wir haben gesehen, daß das Hämoglobin Sauerstoff bindet und daß diese Fähigkeit nur dem eisenhaltigen Paarling des gesamten Moleküls zukommt, während der Eiweißpaarling, das Globin, nur indirekt an dieser Bindung beteiligt ist und nur insofern, als durch die Vereinigung von Globin und Hämatin Verhältnisse hervorgerufen werden, welche die recht feste Bindung von Hämatin und Sauerstoff zu einer dissoziablen umwandeln. Es wäre denkbar, daß die Kohlen-

---

[1]) *Setschenow:* Mémoires de l'Acad. de St. Pétersbourg. **26**. 60. 1879.

[2]) *N. Zuntz:* Über den Einfluß des Partiardruckes der Kohlensäure auf die Verteilung dieses Gases im Blute. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 5. S. 529. 1867.

schwachen Säuren und betrachtet als solche die Albuminstoffe des Plasmas, und zwar in erster Linie die Globuline. Es besteht heute kein Zweifel mehr, daß tatsächlich die Albuminstoffe im Serum als Alkaliverbindungen vorhanden sind. Sie werden aus dieser Verbindung verdrängt, wenn die Kohlensäure im Übergewicht ist. In überzeugender Weise haben vor allem *N. Zuntz* und *A. Löwy*[1]) den Nachweis erbracht, daß die eben besprochene Ansicht richtig ist. Sie fanden, daß die Menge des diffusiblen Alkalis im Serum beim Durchleiten von Kohlensäure zunimmt. Es ist dies darauf zurückzuführen, daß in dem Maße, in dem Kohlensäure in das Serum eintritt, Alkalialbuminate, die ja nicht diffundieren, zerlegt werden und Alkalikarbonate entstehen, die nun durch die Diffusionsmembran durchtreten können.

Es fragt sich nun, ob das Alkali des Serums, wenn der Kohlensäurepartiardruck = 0 gesetzt wird, ganz von Eiweiß mit Beschlag belegt wird, oder aber, ob außerdem noch Alkali im Überschuß vorhanden ist. Diese Frage mußte sich entscheiden lassen. Wenn außer den Alkalialbuminaten keine Alkalisalze mehr im Plasma vorhanden sind, dann war zu erwarten, daß im Momente, in dem die Albumine vollständig von dem vorhandenen Alkali Besitz ergriffen haben, d. h. beim Partiardruck der Kohlensäure = 0, sämtliche Kohlensäure aus dem Plasma ausgetrieben wird. Dies ist nun in der Tat, wie *E. Pflüger*[2]) nachgewiesen hat, nicht der Fall. Er fand in einem Versuche 4·9 Volumenprozent und in einem anderen 9·3 Volumenprozent Kohlensäure, die im Plasma zurückgeblieben und somit nicht auspumpbar war. *Pflüger* wies diesen Anteil des Serums an Kohlensäure nach, indem er diesem eine Säure zusetzte, d. h. *Pflüger* ersetzte die Wirkung der Albuminstoffe, die an Menge zur totalen Bindung des vorhandenen Alkalis nicht ausreichten, durch künstliche Zugabe einer Säure, welche den Rest der an Alkali gebundenen Kohlensäure verdrängte.

Es ergibt sich aus diesen Befunden folgendes Bild der Kohlensäurebindung im Plasma. Ein Teil der Kohlensäure ist offenbar auch bei niedrigen Spannungen als Bikarbonat vorhanden. Mit wachsender Kohlensäurespannung im Plasma ergreift ein weiterer Teil der Kohlensäure Besitz von dem an die Albuminate gebundenen Alkali. Mit der Feststellung dieser Bindungsarten ist unser Einblick in den Kohlensäuregaswechsel gewiß wesentlich erleichtert, jedoch bis heute noch in keineswegs befriedigender Weise geklärt.

Die Ursache, weshalb uns vorläufig eine klare Übersicht über die Bindungsverhältnisse der Kohlensäure im Plasma und namentlich die genaueren Daten der Dissoziation der einzelnen Verbindungen fehlen, liegt darin, daß das Plasma ein kompliziertes Gemisch verschiedenartiger Stoffe darstellt, die sich untereinander in der mannigfachsten Weise beeinflussen. Das Studium des Verhaltens der Bikarbonate für sich und anderenteils der Alkalialbuminate führt zu keinen auf das Plasma direkt übertragbaren Re-

[1]) *N. Zuntz* und *A. Löwy:* Über die Bindung der Alkalien in Serum und Blutkörperchen. — *Pflügers* Archiv. 58. 511. 1894.

[2]) *E. Pflüger:* Die Kohlensäure des Blutes. Bonn. S. 11. 1864.

sultaten, weil es vorläufig unmöglich ist, die im Plasma vorliegenden Bedingungen nachzuahmen.

Es ist kein Zweifel, daß auch den phosphorsauren Alkalien, welche im Plasma, wenn zum Teil auch in geringer Menge, stets vorhanden sind, eine Rolle bei der Kohlensäurebindung zukommt. Na_2HPO_4 zerfällt bei der Einwirkung von Kohlensäure in NaH_2PO_4 und $NaHCO_3$.

Nach den Versuchen von *Setschenow*[1]) findet die Abspaltung des Alkalis aus den Alkalialbuminaten erst bei Kohlensäurespannungen statt, die die im Organismus gewöhnlich vorhandene übersteigen. Wir hätten in diesen Verbindungen einen Regulationsmechanismus vor uns, durch den verhütet wird, daß die Kohlensäurespannung über ein bestimmtes Maß hinaus anwächst. Überschreitet sie den normalen Wert, dann wird sofort durch Freiwerden von Albuminstoffen Alkali zur Bindung der Kohlensäure zur Verfügung gestellt und so einem weiteren Ansteigen der Kohlensäurespannung entgegengewirkt.

Die Kohlensäure des Blutes ist keineswegs nur im Plasma teils frei gelöst, teils chemisch gebunden vorhanden. Sie ist auch in den Blutkörperchen in beiden Formen enthalten. Die Menge der physikalisch gelösten Kohlensäure bei 30 *mm* Spannung und 38° beträgt für die 100 cm^3 Blut entsprechenden Blutkörperchen etwa 0·6 cm^3. Der größte Teil der in den Blutkörperchen enthaltenen Kohlensäure folgt den Gesetzen der Gasabsorption nicht. Dieser Teil ist gebunden, und zwar vornehmlich an den Blutfarbstoff, das Hämoglobin. Dieses kann sich in zweierlei Weise an der Kohlensäureaufnahme beteiligen. Einmal kann es mit seinem Globinpaarling und den übrigen Eiweißstoffen mit der Kohlensäure um den Besitz des Alkalis streiten. Andrerseits kann jedoch das Hämoglobin auch direkt Kohlensäure binden. Die erstere Form der Beteiligung des Hämoglobins an der Kohlensäurebindung entspricht genau der beim Plasma erwähnten. Auch hier wird die Bindung zwischen Hämoglobin und Alkali erst gelöst, wenn die Kohlensäurespannung ganz erhebliche Werte erreicht. So fand *N. Zuntz*[2]), daß die Verbindungen des Hämoglobins mit Alkali erst bei einer 70 *mm* übersteigenden Kohlensäurespannung erheblich gespalten werden. Der Organismus greift somit nur im Notfall zu dieser Aushilfe.

Es fragt sich nun, wie die zweite Bindungsart, die von Kohlensäure und Hämoglobin selbst, sich verhält. Wir haben gesehen, daß das Hämoglobin Sauerstoff bindet und daß diese Fähigkeit nur dem eisenhaltigen Paarling des gesamten Moleküls zukommt, während der Eiweißpaarling, das Globin, nur indirekt an dieser Bindung beteiligt ist und nur insofern, als durch die Vereinigung von Globin und Hämatin Verhältnisse hervorgerufen werden, welche die recht feste Bindung von Hämatin und Sauerstoff zu einer dissoziablen umwandeln. Es wäre denkbar, daß die Kohlen-

---

[1]) *Setschenow:* Mémoires de l'Acad. de St. Pétersbourg. **26**. 60. 1879.

[2]) *N. Zuntz:* Über den Einfluß des Partiardruckes der Kohlensäure auf die Verteilung dieses Gases im Blute. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 5. S. 529. 1867.

säure an derselben Stelle in das Hämoglobinmolekül eintritt, wie der Sauerstoff. Wir kennen in der Tat Gase, welche dies tun, so z. B. das Kohlenoxyd. Es ersetzt ein Volumen dieses Gases ein Volumen Sauerstoff.[1]) Auch die Kohlenoxydverbindung des Hämoglobins ist dissoziabel. Das Kohlenoxyd kann durch Sauerstoff wieder verdrängt werden. Es wird dies eintreten, wenn der Partiardruck des Sauerstoffs den des Kohlenoxyds überwiegt.[2]) Daß die Bindung des Kohlenoxyds in der Tat an derselben Stelle erfolgt, wie die des Sauerstoffs, hat vor allem *Hoppe-Seyler*[3]) sehr wahrscheinlich gemacht, indem er nachwies, daß es an den eisenhaltigen Teil gebunden wird. Bekanntlich wirkt nun das Kohlenoxyd giftig, und zwar offenbar in der Weise, daß es Sauerstoff aus seiner Bindung mit dem Hämoglobin verdrängt und so die Sauerstoffversorgung der Gewebe schwer schädigt. Von der Kohlensäure ist uns eine derartige Wirkung nicht bekannt. Es ist auch a priori wenig wahrscheinlich, daß der Sauerstoff und die Kohlensäure um den Besitz des Hämoglobins streiten. Es hat sich denn auch gezeigt, daß tatsächlich die Kohlensäure ganz unabhängig von der gleichzeitigen Bindung des Sauerstoffs an das Hämoglobin gebunden wird.

Es geht dies in sehr klarer Weise aus den Versuchen von *Chr. Bohr*[4]) hervor. Er zeigte, daß das Vorhandensein von Sauerstoff die bei gegebener Spannung aufgenommene Menge Kohlensäure nicht erkennbar ändert. Sehr deutlich spricht für diese Annahme der Umstand, daß die Umwandlung des Hämoglobins in Methämoglobin[5]) die Bindungsverhältnisse der Kohlensäure nicht beeinflußt[6]), während diejenigen des Sauerstoffs gestört sind. Es ist anzunehmen, daß die Kohlensäure nicht am eisenhaltigen Anteil des Hämoglobins, sondern am Globin sich festsetzt. Eine derartige Vorstellung erscheint uns um so wahrscheinlicher, als es erst jüngst *M. Siegfried*[7]) gelungen ist, zu zeigen, daß Kohlensäure durch Amino-

---

[1]) *G. Hüfner:* Über die Löslichkeit des Kohlenoxydgases in Hämoglobinlösungen. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1895. 209. — *G. Hüfner* und *R. Külz:* Untersuchungen zur physikalischen Chemie des Blutes. Journal für prakt. Chemie. **28**. 256. 1883; und *G. Hüfner:* Über die Verteilung des Blutfarbstoffs zwischen Kohlenoxyd und Sauerstoff, ein Beitrag zur Lehre von der chemischen Massenwirkung. Ebenda. **30**. 68. 1884.

[2]) Neuerdings haben *G. Hüfner* und *W. Küster* einige Versuche, um das Verhältnis der Gewichte zu bestimmen, in welchem sich das „Hämochromogen" mit Kohlenoxyd verbindet, unternommen. Archiv f. (Anat. u.) Physiologie. **1904**. 387.

[3]) *F. Hoppe-Seyler:* Beiträge zur Kenntnis der Eigenschaften des Blutfarbstoffes. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **13**. 477. (493). 1889.

[4]) *Christian Bohr:* Über die Verbindungen des Hämoglobins mit Sauerstoff. Zentralblatt f. Physiol. **4**. 49 (253). 1890 und: Beiträge zur Lehre von den Kohlensäureverbindungen des Blutes. Skand. Arch. f. Physiol. **3**. 47 (64). 1892.

[5]) Vgl. Vorlesung (Blut) XXIV.

[6]) *Christian Bohr:* Über Verbindungen von Methämoglobin mit Kohlensäure. Skand. Arch. f. Physiol. **8**. 363. 1898.

[7]) *M. Siegfried:* Über die Bindung von Kohlensäure durch amphotere Amidokörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 85. 1905 und **46**. 491. 1905. Vgl. auch Vorlesung XI, S. 254.

säuren und Eiweißkörper entionisiert, d. h. gebunden, wird. Aus dieser Addition von Kohlensäure wird diese sehr leicht wieder abgespalten — ionisiert. Aus Glykokoll z. B. entsteht Karbaminoessigsäure. Es ist aus der amphoteren Aminosäure eine relativ starke zweibasische Säure entstanden.[1]) Die Karbaminosäuren entsprechen dem allgemeinen Typus:

$$\begin{array}{l} \quad\quad\quad\;\; /H \\ R-N\langle \\ | \quad\quad\; \backslash COOH. \\ COOH \end{array}$$

Die Bindung der Kohlensäure mit dem Globin ist von der Kohlensäurespannung auch bei niedrigen Werten abhängig. Es geht dies aus der folgenden Tabelle ohne weiteres hervor. Sie enthält die bei verschiedener Kohlensäurespannung pro Gramm Hämoglobin chemisch gebundene Menge Kohlensäure. Die Konzentration der Hämoglobinlösung war 2·69%, die Temperatur 38°.

Kohlensäurespannung in Millimeter	CO_2 - Aufnahme pro Gramm Hämoglobin
10	1·260
20	1·647
30	1·902
40	2·091
50	2·240
60	2·363
100	2·701
200	3·113
300	3·312
—	3·990

Nun beträgt die Hämoglobinmenge im Blute im Durchschnitt 15%. *Bohr*[2]) berechnet aus obigen Werten, daß somit bei 30 *mm* Kohlensäurespannung etwa 8·1 cm^3 Kohlensäure von dem in den Blutkörperchen enthaltenen Hämoglobin gebunden werden können. Rechnen wir die oben angeführten 0·6 cm^3 hinzu, die einfach gelöst in den Blutkörperchen enthalten sind, dann verbleiben noch, da die Menge des totalen Kohlensäuregehaltes der Blutkörperchen bei der genannten Spannung zirka 14 cm^3 beträgt, etwa 5 cm^3 Kohlensäure. Diese müssen somit an andere Stoffe in den Blutkörperchen gebunden sein. In Betracht kommen die Alkalien der Blutkörperchen, die als Bikarbonate Kohlensäure enthalten können.

[1]) Es ist klar, daß derartige Bindungen von Kohlensäure an Eiweiß auch in den Geweben stattfinden können, und daß so einer momentanen Kohlensäureanhäufung entgegen gearbeitet wird. Durch diesen Prozeß kann die Zelle die Oxydationsvorgänge verstärken. Es ist auch denkbar, daß die Kohlensäureassimilation der Pflanzen, wie *Siegfried* hervorhebt, ebenfalls über Karbaminsäuren führt, und erst diese und nicht die Kohlensäure selbst reduziert wird.

[2]) Vgl. *Christian Bohr:* Handbuch f. Physiol. l. c. S. 115.

Wir haben nun einerseits das Plasma für sich und andrerseits die Blutkörperchen für sich auf ihre Fähigkeit, Kohlensäure zu binden, untersucht und kommen nun zu der Frage, ob eine Mischung beider, wie sie im Blute enthalten ist, keinen Einfluß auf das gegenseitige Kohlensäurebindungsvermögen ausübt. *N. Zuntz* [1]) hat nachgewiesen, daß, wenn bei einer bestimmten Kohlensäurespannung im Austausch der dissoziablen Stoffe zwischen Plasma und Blutkörperchen ein Gleichgewicht eingetreten ist, eine Änderung der Kohlensäurespannung dieses Gleichgewicht stört, und zwar wird bei zunehmender Kohlensäurespannung das Serum mehr alkalisch, gleichzeitig nimmt der Chlorgehalt ab, wie die folgende Tabelle ergibt. Sie demonstriert zugleich die Umkehrbarkeit des ganzen Prozesses. [2])

Verteilung der Blutbestandteile auf Blutkörperchen und Serum unter dem Einfluß von Kohlensäure.

	a) Blut *a*, mit Luft geschüttelt	*b)* Blut *a*, $^1/_2$ Stunde der Einwirkung von CO_2 ausgesetzt	Blut *b*, durch welches während 2 Stunden Luft durchgeleitet wurde
Spezifisches Gewicht des Serums	1026·2	1030·3	1026
Feste Bestandteile in Gramm in 50 *cm*³ Serum	4·157	4·532	4·122
*cm*³ $^1/_{10}$ Normal-Ag NO_3, dem Chlor von 100 *cm*³ Serum entsprechend .	99·4	90·7	102·42

Man erklärte sich die gesteigerte Alkaleszenz des Serums durch eine Wanderung von kohlensauren Alkalisalzen aus den Blutkörperchen in dieses. Diese Annahme hat jedoch experimentell keine Bestätigung erfahren. *Gürber* [3]) hat nachgewiesen, daß das Kali unter der Einwirkung der Kohlensäure nicht aus den Blutkörperchen austritt. *Gürber* selbst glaubt, daß die Kohlensäure durch Massenwirkung die Salzsäure aus dem Chlornatrium herauswirft. Es würde sich kohlensaures Natrium bilden, während die frei gewordene Salzsäure in die Blutkörperchen einwandern soll. In befriedigender Weise ist diese Wechselbeziehung zwischen Plasma und den Blutkörperchen noch nicht aufgeklärt.

Es fragt sich ferner, ob der Kohlensäurespannung des Blutes ein Einfluß auf die Sauerstoffaufnahme zukommt. Wir haben bereits gesehen, daß das Umgekehrte nicht der Fall ist, indem die Kohlensäure und der Sauerstoff an verschiedenen Teilen des Hämoglobins gebunden werden.

---

[1]) *N. Zuntz:* Beiträge zur Physiologie des Blutes. Inaug.-Diss. Bonn 1868.

[2]) *H. J. Hamburger:* Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften. Wiesbaden, J. F. Bergmann. Bd. I. S. 263. 1902.

[3]) *Gürber:* Sitzungsberichte der physikal.-medizin. Gesellschaft zu Würzburg. S. 28. 1895.

Lange Zeit hielt man eine Beeinflussung der Sauerstoffaufnahme durch die Kohlensäurespannung für ausgeschlossen. A priori ist sie auch aus dem eben angeführten Grunde unwahrscheinlich. *Bohr, Hasselbach* und *Krogh*[1]) haben jedoch gezeigt, daß die Kohlensäure in der Tat einen Einfluß auf die Sauerstoffaufnahme hat, und zwar kommt sie bei Kohlensäurespannungen zum Vorschein, die die physiologischen Werte nicht übersteigen. Zunahme der Kohlensäurespannung führt zu einer Abnahme der Sauerstoffaufnahme durch den Blutfarbstoff. Einige Zahlen mögen diese wichtige Beobachtung erhärten.

Sauerstoffspannung	Aufgenommener Sauerstoff bei einer Kohlensäurespannung von				
mm	5 *mm*	10 *mm*	20 *mm*	40 *mm*	80 *mm*
5	11	7·5	5	3	1·5
10	28·5	20·5	14	9	4
15	51	36	27	18·5	8
20	67·5	54	41	29·5	14
40	89	84	77	66·5	49
60	95	93·5	90·5	86	73
80	98	97	96	94·5	87
100	99	98·5	98	97	95
150	100	100	100	99·8	99·5

Chr. Bohr erklärt diese Erscheinung durch die Annahme, daß durch den Eintritt von Kohlensäure in das Globinmolekül die Affinität des Globins zu dem Hämatin verändert wird und dadurch bei niederen Sauerstoffspannungen auch die Aufnahme des Sauerstoffs. Die biologische Bedeutung dieses Prozesses dürfte in folgendem liegen. Wir haben bereits betont, daß für den Gasaustausch mit den Geweben nicht der gesamte Sauerstoffgehalt des Blutes maßgebend ist, sondern in erster Linie derjenige Sauerstoff, der im Plasma gelöst ist und die Sauerstoffspannung bedingt. Wird nun in vermehrtem Masse Kohlensäure produziert, so wird, da das Hämoglobin weniger Sauerstoff binden kann, mehr Sauerstoff einfach gelöst bleiben und mithin die Sauerstoffspannung des Blutes eine erhöhte und dadurch wieder der Austausch mit den Geweben ein um so lebhafterer sein.

Nach diesen Betrachtungen wollen wir nun den Gasaustausch des Blutes, einerseits zwischen Blut und Alveolarluft und andrerseits zwischen Blut und Gewebe, verfolgen. In der Lunge gehen zwei Prozesse stets nebeneinander her. Es gelangt mit Kohlensäure beladenes Blut nach diesem Organe und entledigt sich dieser unter gleichzeitiger Aufnahme von Sauerstoff. Das dunkel gefärbte venöse Blut wird hierbei in hellrotes arterielles

---

[1]) *Chr. Bohr, K. Hasselbach* und *A. Krogh:* Über den Einfluß der Kohlensäurespannung auf die Sauerstoffaufnahme im Blute. Zentralbl. f. Physiol. **17**. 661. 1904 und Skand. Arch. f. Physiol. **16**. 402. 1904. Über einen in biologischer Beziehung wichtigen Einfluß, den die Kohlensäurespannung des Blutes auf dessen Sauerstoffbindung ausübt.

verwandelt und kehrt durch die Lungenvenen in den allgemeinen Kreislauf zurück. Um ein Verständnis des gesamten Gasaustausches in der Lunge zu erhalten, müssen wir uns daran erinnern, daß die Blutgefäße der Lunge — das Endgebiet der Lungenarterie und das Anfangsgebiet der Lungenvene — ein unendlich fein verzweigtes Kapillarnetz bilden, das jede Alveole in einem dichten Netz umspinnt. Hierdurch wird eine enorme Oberflächenvergrößerung hervorgerufen, die uns verstehen läßt, daß trotz des relativ recht raschen Durchganges des Blutes durch die Lungen ein völliger Gasaustausch möglich ist. Die Größe der respiratorischen Oberfläche ist mehrfach berechnet worden. *Aeby*[1]) fand, daß die Oberfläche der Lunge eines erwachsenen Menschen bei ruhiger Atmung 80 m^2 beträgt. Unter Zugrundelegung des Alveolardiameters (0·2 *mm*) und dem Luftvolumen der Lunge (3000 *cm*) berechnet *Zuntz*[2]) eine Oberfläche von 90 m^2.

Vergleichen wir zunächst die Exspirations- und Inspirationsluft, so ergibt sich, daß erstere arm an Sauerstoff und reich an Kohlensäure im Vergleich zu der aufgenommenen Luft ist. Den Alveolen wird die äußere Luft nicht unverändert zugeführt. Sie wird zunächst mit Wasserdampf gesättigt und auf Körpertemperatur erwärmt. Sie enthält im allgemeinen 20·96% Sauerstoff, 78% Stickstoff, 1% Argon und 0·04% Kohlensäure. Wir dürfen jedoch diese Werte unseren Betrachtungen über den Gasaustausch in den Alveolen nicht zugrunde legen. Für die Aufnahme von Sauerstoff einerseits und die Abgabe von Kohlensäure kommt nur die Zusammensetzung der Alveolarluft in Betracht. Sie ist ärmer an Sauerstoff und reicher an Kohlensäure als die ausgeatmete Luft, deren Gehalt an Sauerstoff auf 16·4% und an Kohlensäure auf 4·1% berechnet worden ist. Es rührt dies daher, daß die eingeatmete Luft nur zum Teil in die Alveolen selbst eindringt. Ein Teil bleibt unbenutzt in den zuführenden Luftwegen liegen und wird dann gemischt mit Alveolarluft ausgeatmet. Der Kohlensäure- und Sauerstoffgehalt dieses Gemisches läßt sich berechnen, sobald man das Volumen eines einzelnen Atemzuges und die Größe der die Inspirationsluft unverändert enthaltenden Luftwege (obere Luftwege, Trachea, Bronchien) kennt. Genau sind derartige Berechnungen nicht, denn einmal kennt man letztere Größe, auch „schädlicher Raum“ genannt, nicht exakt genug, dann schwankt ferner die Exspirationsluft in ihrer Zusammensetzung je nach der Tiefe des Atemzuges. Man hat auf diese Weise einen Durchschnittswert von 14·6% Sauerstoff und 5·6% Kohlensäure berechnet. Es beziehen sich diese Werte auf die Zusammensetzung der Alveolenluft in dem Augenblicke, in dem sie die Alveolen verläßt. Während der Inspiration nähert sie sich in ihrem Gehalt an Gasen mehr der Inspirationsluft. Einen Einblick in den Umfang der Änderung der Luftzusammensetzung in den Alveolen bei der Inspiration ergibt uns eine Vergleichung der Menge der inspirierten Luft mit derjenigen der bei der

[1]) *Aeby:* Der Bronchialbaum der Säugetiere und des Menschen. S. 90. Leipzig. 1880.
[2]) *N. Zuntz:* In *Hermanns* Handbuch der Physiologie. 4. 90. 1887.

Exspiration in den Lungen verbleibenden Luft. Bei der gewöhnlichen Ausatmung bleiben in ihnen 2800 cm^3 Luft zurück (1200 cm^3 Residual- und 1600 cm^3 Reserveluft). Da die Atemgröße nur 500 cm^3 beträgt, von denen nur etwa 360 cm^3 in die Alveolen selbst gelangen, so ist die von den Respirationsphasen hervorgerufene Änderung in der Zusammensetzung der Alveolenluft keine sehr bedeutende. Die Notwendigkeit, die Zusammensetzung der Alveolenluft von Fall zu Fall möglichst genau zu kennen, hat sich erst aus neueren Versuchen ergeben. Von ihrer Kenntnis hängt die Beurteilung ab, ob der Gasaustausch in den Alveolen zwischen Blut und Alveolenluft einfach den Gesetzen der Gasdiffusion folgt, oder aber, ob noch andere Kräfte tätig sind. Es gilt heute noch in weiten Kreisen als feststehend, daß die erstere Auffassung zur Erklärung des Gaswechsels in den Lungen vollkommen ausreicht. In die Lungen gelangt Blut durch die Lungenarterien, das eine höhere Kohlensäurespannung als die Alveolarluft besitzt. Es wird somit ein Gleichgewicht zwischen den beiden Spannungen sich herstellen müssen, und die Folge wird sein, daß Kohlensäure aus dem Blut in die Alveolen hineindiffundiert. Andrerseits dringt aus der einen höheren Sauerstoffpartiardruck aufweisenden Alveolarluft Sauerstoff in das Blut ein. Das Hämoglobin sättigt sich mit Sauerstoff, um von neuem den Kreislauf zu betreten. Eine Stütze erhielt diese Auffassung durch Versuche von *Wolffberg*[1]) und *Nussbaum*.[2]) Erfolgt nämlich tatsächlich der Gasaustausch in den Lungenalveolen genau nach den Gesetzen der Gasdiffusion, so muß sich in einem Lungenlappen, dessen Luft durch Verschluß des zuführenden Bronchialastes abgeschlossen ist, seine Alveolarluft mit der Kohlensäurespannung des Blutes ins Gleichgewicht setzen. Zugleich muß dann auch das aus diesem Lappen abfließende arterielle Blut dieselbe Kohlensäurespannung besitzen, wie dessen Alveolarluft. *Wolffberg* und *Nussbaum* fanden denn auch in der Tat, daß der Kohlensäuredruck in den Alveolen derselbe war, wie im zufließenden venösen Blute, wenn sie einem tracheotomierten Hunde einen doppelwandigen elastischen Katheter in einen Ast des Bronchus einführten und durch Aufblasen der äußeren, aus Kautschuk bestehenden Wand abschlossen. Nach einiger Zeit entnahmen sie durch ein durch den Gummikatheter geführtes Rohr aus dem abgesperrten Lappen Luft und stellten deren Zusammensetzung fest. Sie fanden im Mittel für die abgesperrte Alveolarluft einen Kohlensäuredruck von 3·84% einer Atmosphäre. Der entsprechende Wert des Blutes des rechten Herzens war 3·81%.

Nach dem Ausfall dieser Versuche erscheint es kaum zweifelhaft, daß wir in der Tat berechtigt sind, den Gaswechsel in den Lungenalveolen auf die Gesetze der Gasdiffusion zurückzuführen. Indessen sind in neuerer Zeit,

---

[1]) *Siegfried Wolffberg:* Über die Spannung der Blutgase in den Lungenkapillaren. *Pflügers* Archiv. 4. 465. 1871 und: Über die Atmung der Lunge. Ebenda. 6. 23. 1872.

[2]) *Moritz Nussbaum:* Fortgesetzte Untersuchungen über die Atmung der Lunge. *Pflügers* Archiv. 7. 296. 1873.

vor allem durch die ausgedehnten Untersuchungen von *Chr. Bohr*[1]), Tatsachen bekannt geworden, welche sich mit den genannten Gesetzen allein nicht erklären lassen. *Bohr* kam es vor allen Dingen darauf an, für jeden einzelnen Versuch die Zusammensetzung der Alveolarluft zu kennen. Einen guten Einblick in diese gibt die Analyse der Exspirationsluft in dem Momente, in dem sie die Bifurkationsstelle der Trachea passiert. Diese Bifurkaturluft enthält mehr Sauerstoff und weniger Kohlensäure als die Alveolarluft, dagegen weniger Sauerstoff und mehr Kohlensäure als die Exspirationsluft und steht mithin zwischen beiden. Unerläßlich ist, daß bei derartigen Versuchen gleichzeitig an demselben Individuum, dessen Alveolarluft man untersuchen will, auch die Gasspannungen des arteriellen Blutes festgestellt werden. *Bohr* arbeitete mit großen Hunden, die er durch leicht bewegliche Ventile atmen ließ. Eine Gasuhr maß die Menge der ausgeatmeten Luft, von der eine Probe zur Analyse diente. Zugleich registrierte *Bohr* die Tiefe der einzelnen Atemzüge und bestimmte nach dem Tode des Versuchstieres das Volumen der Trachea und der Trachealkanüle. Aus diesen Werten berechnete er die Zusammensetzung der Bifurkaturluft. Damit war zugleich die Spannung des Sauerstoffs und der Kohlensäure in dieser bekannt. Zu gleicher Zeit wurde die Gasspannung des Blutes einer Arterie bestimmt. Um möglichst normale Verhältnisse zu schaffen, machte *Bohr* das Blut der Versuchstiere durch Einspritzung von Pepton oder Blutegelextrakt ungerinnbar und führte es durch eine Vene wieder in den allgemeinen Kreislauf zurück, so daß der Versuch durch keine Blutverluste beeinflußt wurde.

Kohlensäurespannung		Differenz zwischen *a* und *b*	Einatmungsluft
a) Bifurkaturluft	*b)* arterielles Blut		
16·6	10·1	— 6·5	Atmosphärische Luft
14·3	16·7	+ 2·4	„ „
34·6	17·4	— 17·2	„ „
14·8	27·6	+ 12·8	„ „
40·0	29·7	— 10·9	4·9% CO_2, 18·8% O_2
28·5	0·9	— 27·6	3·2% CO_2, 20·0% O_2

Als Resultat dieser Versuche ergab sich, daß einerseits die Sauerstoffspannung des aus der Lunge abfließenden arteriellen Blutes oft größer war als die der Bifurkaturluft und andrerseits in mehreren Fällen die Kohlensäurespannung des arteriellen Blutes kleiner war als diejenige der Bifurkaturluft.

Die folgende Tabelle ergibt einen Überblick über die gewonnenen Resultate[2]):

[1]) *Chr. Bohr:* Über die Lungenatmung. Skand. Archiv f. Physiol. 2. 236. 1891.

[2]) Vgl. *Chr. Bohr:* Handbuch der Physiol. l. c. S. 146. — *Bohr* hat die Sauerstoffspannung der Lungenoberfläche direkt berechnet und dann mit der Sauerstoffspannung des arteriellen Blutes verglichen. Es ergaben sich hierbei viel bedeutendere Überdrucke zugunsten des arteriellen Blutes. — Vgl. auch *Léon Frédéricq:* Über die Tension des

Körpergewicht des Versuchstieres	Aufgenommener Sauerstoff pro Kilogramm und Minute	Sauerstoffspannung a) Bifurkaturluft	Sauerstoffspannung b) arterielles Blut	Differenz zwischen *a* und *b*
14·1 *kg*	9·8	127	144	+ 17
15·5 „	10·6	131	105	— 26
18·9 „	14·1	95	101	+ 6
41·5 „	14·7	110	122	+ 12
26·0 „	13·6	116	106	— 10
14·7 „	7·1	130	144	+ 14

Es geht aus diesen Zahlenwerten klar hervor, daß weder der Übergang von Sauerstoff aus der Alveolarluft in das Blut, noch die Abgabe von Kohlensäure vom Blut an die Alveolarluft durch Diffusion allein seine Erklärung findet. Es müssen Kräfte vorhanden sein, die den Sauerstoff auch über das Spannungsgleichgewicht dieses Gases hinaus in das Blut aktiv hineinpressen und andrerseits die Kohlensäure unter dieses Gleichgewicht im Blute bringen, d. h. schließlich gegen eine höhere Kohlensäurespannung in den Alveolen Kohlensäure abgeben. *Bohr* vergleicht die Lunge mit einer Drüse und faßt ihre Tätigkeit als eine Sekretion auf. *Bohr* nimmt an, daß die Lungenzellen den Sauerstoff resp. die Kohlensäure vorübergehend binden. In der Tat hat *P. Ehrlich*[1]) den Beweis erbracht, daß die Lunge ein außergewöhnlich starkes Reduktionsvermögen besitzt. Er injizierte Tieren Alizarin, dessen dissoziable Sauerstoffverbindung blau gefärbt ist. Bei der Reduktion wird es farblos, und so besaßen denn auch die Lungen der eben getöteten Tiere ihre normale Farbe und wurden erst blau, nachdem sie längere Zeit an der Luft gelegen hatten. Nun besitzt ja allerdings das Lungengewebe, wie jedes andere, auch seinen Stoffwechsel. Es verbraucht Sauerstoff und erzeugt Kohlensäure. Seine Reduktionskraft ist jedoch nach den Beobachtungen von *Ehrlich* so ausgesprochen groß, daß ein Zusammenhang mit der Sauerstoffsekretion in *Bohrs* Sinne wohl denkbar ist.

Bohr und *Henriques*[2]) haben ferner die an und für sich sehr auffallende Beobachtung gemacht, daß die Lungen einen ganz ungewöhnlich großen Anteil am gesamten Stoffwechsel haben. Sie schätzen ihn auf ein

---

Sauerstoffs und der Kohlensäure im arteriellen Peptonblute. Zentralbl. f. Physiol. 7. 33. 1893 und: Über die Tension des Sauerstoffes im arteriellen Peptonblut bei Erhöhung derselben in der eingeatmeten Luft. Ebenda. 8. 34. 1897. — *John Haldane* und *J. Lorrain Smith:* The oxygen tension of arterial blood. Journal of Physiol. 20. 497. 1896 und: The absorption of oxygen by the lungs. Ebenda. 22. 231. 1899.

[1]) *Paul Ehrlich:* Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin 1885.

[2]) *Ch. Bohr* und *V. Henriques:* Untersuchungen über den Ort des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäurebildung im Tierkörper. Oversigt kgl. Danske Videnskabs-Selskabs forhandl. Nr. 1. 1897. — Experimentelle Untersuchungen über die Bildung von Kohlensäure und den Verbrauch von Sauerstoff in den Lungen. Arch. de physiol. 9. 590. 1897. — Kritische Bemerkungen über die Bestimmung des Ortes des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäurebildung. Ebenda. 9. 710. 1897.

Drittel des gesamten Umsatzes. Wir können diesen regen Stoffwechsel in den Lungen nur verstehen, wenn wir annehmen, daß sie eine besonders intensive Arbeit leisten, und es ist wohl möglich, daß hier die Sekretionsarbeit zum Ausdruck kommt.

Es darf nicht verschwiegen werden, daß die Ansichten *Bohrs* Widerspruch erfahren haben. Seine Resultate sind auf eine ungenügende Ausgleichung der Spannung zwischen Blut und Alveolarluft zurückgeführt worden. *Bohr* selbst läßt diesen Einwand nicht gelten, und nachdem nun mehr als 15 Jahre seit dem Erscheinen der ersten wichtigen Beobachtungen von *Chr. Bohr* vergangen sind, ohne daß einwandfreie Versuchsreihen bekannt geworden wären, welche sich in Gegensatz zu den von *Bohr* festgestellten Tatsachen befinden, müssen wir unbedingt die von ihm gezogenen Schlüsse in den Vordergrund unserer Betrachtungen des Gaswechsels in den Lungen stellen, obwohl die alte Annahme, daß die Gesetze der Gasdiffusion zur Erklärung des Gasaustausches genügen, wegen der Einfachheit der ganzen Auffassung etwas sehr Bestechendes hat. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen und sogar sehr wahrscheinlich, daß auch die Diffusion beim Austausch des Sauerstoffs und der Kohlensäure zwischen Blut und Alveolarluft eine Rolle spielt. Neben ihr sind jedoch andere Faktoren wirksam, die aktiv den Sauerstoff in das Blut hineinpressen und die Kohlensäure aus ihm heraussaugen.

Bohr beruft sich zur Stütze seiner Anschauungen auf die folgenden Beobachtungen. Bei den Amphibien spielt bekanntlich neben der Lungenatmung die Haut als Respirationsorgan eine sehr bedeutende Rolle. Beim Frosch ergab sich bei gleichzeitiger Bestimmung des Haut- und Lungengaswechsels, daß die Sauerstoffaufnahme durch die Haut eine von der totalen Größe des Stoffwechsels unabhängige ist. Sie ist fast konstant und beträgt pro Kilogramm Körpergewicht und pro Stunde 43—60 cm^3. Die Kohlensäureausscheidung dagegen zeigt ganz beträchtliche Schwankungen (92—179 cm^3 pro Kilogramm und pro Stunde). Ganz anders verhält sich der Lungengaswechsel. Es wird durch die Lungen viel mehr Sauerstoff aufgenommen als durch die Haut, und außerdem schwanken die Sauerstoffwerte viel bedeutender (51—390 cm^3 pro Kilogramm und pro Stunde). Die Kohlensäureausscheidung kann bei reichlicher Sauerstoffaufnahme im Winter auf fast Null sinken. *Krogh*[1]), welcher diese Befunde erhob, fand ferner, daß eine Kohlensäurespannung von wenigen Prozenten in der die Haut umgebenden Atmosphäre ein bedeutendes Steigen der Sauerstoffaufnahme der Lunge allein bewirkte. Zu gleicher Zeit kann diejenige durch die Haut sinken. Diese Wirkung auf die Lunge unterbleibt jedoch, wenn die kutanen Ästchen des Nervus vagus durchschnitten werden. Die Hautatmung dagegen scheint gegen Einflüsse von seiten des Nervensystems indifferent zu sein. Offenbar findet der Gaswechsel durch die Haut ausschließlich mittelst Diffusion statt, während die Lungenatmung mittelst Sekretion sich vollzieht.

[1]) *August Krogh:* Some experiments on the cutaneous respiration of vertebrate animals. Skand. Archiv f. Physiol. **16**. 378. 1904.

Eine sehr bedeutende Gassekretion findet in der Schwimmblase der Fische statt. *Biot*[1]), welcher das Gas der Schwimmblase von Fischen untersuchte, welche in großen Tiefen leben, fand, daß es oft bis 80% Sauerstoff enthält. Während die Sauerstoffspannung des Wassers in Tiefen von z. B. 1500 *m* etwa $^1/_5$ Atmosphäre beträgt, erreicht der Sauerstoffpartiardruck in der Schwimmblase 90 Atmosphären. *Moreau*[2]) hat ferner nachgewiesen, daß der Sauerstoffgehalt des Gases der Schwimmblase sich nach der Tiefe richtet, in der der Fisch sich aufhält. In den oberflächlichen Schichten enthält die Schwimmblase oft weniger Prozente Sauerstoff als die Atmosphäre. Wird derselbe Fisch in tiefere Wasserschichten versetzt, so befindet er sich nicht mehr im Gleichgewicht mit der Umgebung. Es wird wieder hergestellt, indem Sauerstoff in die Schwimmblase hinein sezerniert wird. Wird diese mittelst eines Troikarts entleert, so füllt sie sich bald wieder mit Sauerstoff. Diese Gassekretion steht nun unter dem Einfluß des Nervensystems. Wird der Nervus vagus intestinalis durchschnitten, so hört unmittelbar darauf die Gassekretion völlig auf. Die künstlich entleerte Blase füllt sich nicht mehr. Das Epithel der Schwimmblase selbst ist für Sauerstoff undurchlässig. Der Austritt des Sauerstoffs erfolgt im sog. Oval.

Diese Beobachtungen ergeben mit voller Sicherheit, daß der tierische Organismus unzweifelhaft Zellen besitzt, deren Funktion es ist, Gase zu sezernieren. Sie dürfen nicht unmittelbar auf die Verhältnisse bei den höher organisierten Wirbeltieren übertragen werden, geben jedoch den Ansichten *Bohrs*[3]) unzweifelhaft eine Stütze. Durch die aktive Aufnahme von Sauerstoff sichert sich der tierische Organismus einen bestimmten Bestand an diesem so wichtigen Gas und ermöglicht ihm, den Sauerstoff auch aus sauerstoffarmer Luft innerhalb bestimmter Grenzen in genügender Menge aufzunehmen. Der tierische Organismus hat noch andere Einrichtungen, um bei gesteigerten Anforderungen an Sauerstoff diesen zu genügen. So wird z. B. bei Muskelarbeit eine vermehrte Sauerstoffzufuhr durch eine Vermehrung des Blutstromes durch die Lungen erwirkt. Es passiert in der Zeiteinheit mehr Blut die Lungengefäße. Wird künstlich durch Verengung des einen Pulmonalastes der Blutstrom der einen Lunge verändert, so zeigt sich, daß in der Lunge, in der der Blutstrom größer ist, der Gaswechsel etwas gesteigert ist, und zwar betrifft diese Steigerung in erster Linie die Sauerstoffaufnahme und weit weniger die Kohlensäureabgabe.[4])

Eine interessante Frage, deren Entscheidung jedoch aus verschiedenen Gründen keine leichte ist, ist die, ob auch die Lunge des Säugetiers

---

[1]) *Biot:* Mémoires de la société d'Arcueil. 1807.

[2]) *Moreau:* Mémoires de Physiologie. Paris 1877.

[3]) *Christian Bohr:* The influence of section of the vagus nerve on the disengagement of gases in the air-bladder of fishes. Journal of Physiol. **15**. 494. 1894.

[4]) *V. Maar:* Über den Einfluß der die Lungen passierenden Menge Blutes auf den respiratorischen Stoffwechsel derselben. Skandin. Arch. f. Physiol. **15**. 1. 1903 und: Weitere Untersuchungen über den Einfluß der die Lungen passierenden Blutmenge auf den respiratorischen Stoffwechsel. Ebenda. **16**. 358. 1904.

von bestimmten Nerveneinflüssen abhängig ist. Sicher nachgewiesen sind solche bei der Schildkröte. Bei der Testudo graeca teilt sich die Trachea so weit oben am Halse, daß man ohne Verletzung von wichtigen Nerven Kanülen in die Bronchien einlegen und so beide Lungen für sich beobachten kann. Wird der Vagus der einen Lunge durchschnitten, so sinkt deren Sauerstoffaufnahme.[1]) Zu gleicher Zeit steigt diejenige der anderen Lunge. Die Kohlensäure verhält sich gleich:

	Sauerstoffaufnahme in der		
	rechten Lunge	linken Lunge	Summa
Durchschneidung des rechten Vagus	15·4	17·1	32·5
	30·0	5·3	35·3
Durchschneidung des linken Vagus	29·1	5·2	34·3
	21·4	14·9	36·1

Die Reizung des Vagus hat den entgegengesetzten Effekt. Es ist nicht leicht, abzuschätzen, inwieweit diese Resultate auf eine Beeinflussung der Lunge selbst zurückzuführen sind, und welche Bedeutung der Beeinflussung der Vasomotoren zuzuschreiben ist. Es scheint jedoch, daß letztere allein nicht den ganzen Vorgang erklärt. Auch bei Säugetieren sind Einflüsse des Nervus vagus beobachtet worden. Reizt man den Vagus, dann nähert sich der respiratorische Quotient dem Werte 1.

Überblicken wir nun den Gaswechsel in der Lunge, so sehen wir zwei Prozesse nebeneinander herlaufen. Sauerstoff diffundiert aus der sauerstoffreichen Alveolarluft in die Blutbahn hinein und sättigt das sauerstoffarme, venöse Blut mit diesem für den Stoffwechsel so eminent wichtigen Stoff. Gleichzeitig gibt das mit Kohlensäure beladene Blut diese an die an diesem Gase arme Alveoarluft ab, und zwar zunächst so lange, bis der Kohlensäurepartiardruck in ihr gleich dem des Blutes ist, d. h. bis ein Gleichgewicht sich hergestellt hat. Nun setzt offenbar die aktive Tätigkeit des Lungenepithels ein, durch die Sauerstoff aus der Alveolarluft in die Blutbahn sezerniert wird und bewirkt, daß das Gleichgewicht zwischen der Sauerstoffspannung im Blut und in der Alveolarluft zugunsten des ersteren überschritten wird. Ebenso wird Kohlensäure aktiv dem Blute entzogen und an die Alveolarluft abgegeben.

Nun kreist von neuem Sauerstoff in der Blutbahn an Geweben vorbei, deren Sauerstoffgehalt dem des arteriellen Blutes gegenüber ein Minimum darstellt, nach welchem beständig aus dem Blute Sauerstoff hindiffundiert, und zwar zunächst das im Blute einfach gelöste Gas. Durch dessen Verbrauch werden die Reserven, das Oxyhämoglobin, veranlaßt, beständig zu dissoziieren und Sauerstoff an das Plasma abzugeben, um die Sauerstoffspannung auf einer bestimmten Höhe zu erhalten. Es fragt sich nun, ob der Sauerstoff, resp. die Kohlensäure bei dem Gaswechsel zwischen dem

[1]) *V. Maar:* Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des N. vagus und des N. sympathicus auf den Gaswechsel der Lungen. Skandin. Arch. f. Physiol. **13**. 269. 1902.

Blut und den Geweben den Gesetzen der Diffusion folgt, oder aber, ob wir annehmen müssen, daß hierbei eine Sekretion, d. h. eine aktive Abgabe von Gasen stattfindet. Die Entscheidung dieser Frage stößt auf große Schwierigkeiten. Wir müßten in erster Linie die Gasspannung der Gewebe genau kennen. Bekannt ist nur durch die Versuche *Strassburgs*[1]) die Sauerstoffspannung der Lymphe, die eventuell, da sie alle Gewebe und Zellen umspült, uns einen Einblick in deren Gasspannung verschaffen könnte. *Strassburg* fand die Sauerstoffspannung der Lymphe höher als die der Atmosphäre. Nach der allgemeinen Ansicht soll nun die Sauerstoffspannung des Blutes niedriger als die der Atmosphäre sein. Somit müßte man an eine aktive Abgabe des Sauerstoffs an die Gewebe denken. Andrerseits fand *Strassburg* in der Lymphe eine viel geringere Kohlensäurespannung als im venösen Blut. Auch dieser Befund würde für eine Gassekretion in den Geweben sprechen. Einen Einblick in den Sauerstoffverbrauch der Gewebe gibt uns indirekt die Verfolgung der Sauerstoffspannung des Blutes beim Übergang der arteriellen in die venöse Form.[2])

Die Sauerstoffversorgung der Gewebe kann in mannigfacher Weise reguliert werden. Einmal durch Änderung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und dann durch Änderung des Gehaltes des Blutes an Hämoglobin, sei es, daß solches neugebildet wird, sei es, daß eine nur relative Vermehrung eintritt, durch Austritt von Plasma. Durch diese Veränderungen im Verein mit Änderungen der Intensität der Arbeit des Respirationsorgans und der Gasbindung im Blute kann der tierische Organismus in bestimmten Grenzen sich unabhängig von ziemlich bedeutenden Schwankungen der Spannungen des Sauerstoffs und der Kohlensäure machen. Von hohem Interesse ist es, daß beide Lungen ihren eigenen Gaswechsel haben und doch wiederum sich gegenseitig kompensieren. Wird der einen Lunge in der Einatmungsluft ein größerer Sauerstoffpartiardruck dargeboten, so tritt eine gesteigerte Sauerstoffaufnahme ein. Gleichzeitig nimmt die andere Lunge weniger Sauerstoff auf, so daß die gesamte Sauerstoffaufnahme durch beide Lungen fast unverändert bleibt.

Wird der Sauerstoffpartiardruck der eingeatmeten Luft herabgesetzt[3]), so sinkt natürlich auch derjenige der Alveolarluft. Der Grad der Änderung von deren Zusammensetzung hängt sehr wesentlich von der Größe der Sauerstoffaufnahme und der Lungenventilation ab. Es ist dies eine sehr wichtige Tatsache. Es kann bei demselben verminderten Sauer-

[1]) *G. Strassburg:* Die Topographie der Gasspannungen im tierischen Organismus. *Pflügers* Archiv. **6**. 65. 1872.

[2]) Vgl. *Chr. Bohr:* Handbuch d. Physiol. l. c. S. 196. — Vgl. auch: *A. Loewy* und *H. v. Schrötter:* Untersuchungen über die Blutzirkulation beim Menschen. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **1**. 197. 1905.

[3]) Vgl. *Paul Bert:* La pression barométrique. Paris 1878. — *A. Fränkel* und *J. Geppert:* Über die Wirkungen der verdünnten Luft auf den Organismus. August Hirschwald. Berlin 1883. — *A. Loewy:* Untersuchungen über die Respiration und Zirkulation, bei Änderung des Druckes und des Sauerstoffgehaltes der Luft. August Hirschwald. Berlin 1895.

stoffpartiardruck die Alveolarluft zweier Individuen eine ganz verschiedene Zusammensetzung haben, je nachdem das eine mehr Luft einatmet und eine stärkere Lungenventilation besitzt als das andere. Die untere Grenze der Sauerstoffspannung der Alveolarluft liegt etwas über 30 *mm*. Es entspricht dies einem Sauerstoffgehalt derselben von etwa 4·5%, wenn der Totaldruck wie gewöhnlich bei normalem Atmosphärendruck gleich 710 *mm* gesetzt wird. Übrigens gilt dies nur für Ruhe und nicht für Arbeit. Bei dieser genügt eine Sauerstoffspannung von etwas über 30 *mm* nicht mehr.

Paul Bert, Fränkel und *Geppert* haben nachgewiesen, daß die vom Blute absorbierte Sauerstoffmenge erst dann bis zur Hälfte des Normalen abnimmt, wenn der Totaldruck der umgebenden atmosphärischen Luft bis unter 300 *mm* sinkt. Diese Untersuchungen sind von großem Interesse, weil sie uns einen Einblick gewähren in das Verhalten des Gasaustausches beim Übergang in Luft mit vermindertem Sauerstoffpartiardruck, wie z. B. bei Luftballonfahrten und Bergbesteigungen. Beide unterscheiden sich sehr wesentlich durch die Ansprüche, die sie an die Blutgase stellen. Bei den ersteren wird keine Arbeit geleistet, somit auch weniger Sauerstoff verbraucht, deshalb treten bei Ballonfahrten erst bei viel größeren Höhen Beschwerden ein als beim Bergsteigen. Daß verschiedene Individuen bei einer und derselben Höhe sich recht verschieden verhalten, erklärt sich einmal, wie bereits erörtert, durch den Umstand, daß die Größe der Lungenventilation und der Luftaufnahme überhaupt eine recht verschiedene ist, und damit in einem Fall dem Blute mehr Sauerstoff zur Verfügung steht als im anderen. Es hat sich nun herausgestellt, daß der tierische Organismus noch weitere feine Regulationsmechanismen besitzt, um einem Sauerstoffmangel der Gewebe energisch entgegen zu treten. Hierher gehört die Vermehrung der roten Blutkörperchen und damit des Hämoglobins, die unstreitig eintritt, wenn Menschen und Tiere von einem niedriger gelegenen Ort nach einem höheren ziehen. Sie verschwindet, sobald die Ebene wieder aufgesucht wird.[1]) Der Zweck dieser

---

[1]) Vgl. *Paul Bert:* La pression barométrique. Paris 1878.— Die histiochemischen und physiologischen Arbeiten von *Fr. Miescher*. Leipzig. Vogel. Bd. II. S. 328. 1897. — *Emil Abderhalden:* Über den Einfluß des Höhenklimas auf die Zusammensetzung des Blutes. Zeitschr. f. Biol. **43**. 125. 1902 und: Weitere Beiträge zur Frage nach der Einwirkung des Höhenklimas auf die Zusammensetzung des Blutes. Ebenda. **43**. 443. 1902. — Der Einfluß des Höhenklimas auf die Zusammensetzung des Blutes. Medizin. Klinik. Nr. 6. 1905. — Blutuntersuchungen im Luftballon. *Pflügers* Archiv. **110**. 95. 1905. — *Hermann v. Schrötter* und *N. Zuntz:* Ergebnisse zweier Ballonfahrten zu physiologischen Zwecken. *Pflügers* Archiv. **92**. 479. 1902. — Bezüglich weiterer Literatur sei verwiesen auf: *H. J. A. van Voornveld:* Das Blut im Hochgebirge. *Pflügers* Archiv. **92**. 1. 1902. — *Otto Cohnheim:* Physiologie des Alpinismus. Ergebnisse der Physiologie (Asher & Spiro). Jg. II. S. 612. 1902. — Vgl. bezüglich des Gaswechsels im Hochgebirge *A. Durig* und *N. Zuntz:* Beiträge zur Physiologie des Menschen im Hochgebirge. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. **1904**. 417. — *A. Jaquet:* Über die physiologische Wirkung des Höhenklimas. Reinhardt. Basel. 1904. — *N. Zuntz, A. Loewy, Franz Müller, W. Caspari:* Höhenklima und Bergwanderungen in ihrer Wirkung auf den Menschen. Bong & Cie. 1906.

Erscheinung ist klar. Gleichgültig, ob man annimmt, daß die Blutkörperchenzunahme eine absolute oder nur eine relative, z. B. bedingt durch Plasmaaustritt, ist, kann in derselben Zeiteinheit mehr Hämoglobin die Lungen passieren als in der Norm. Die Vermehrung der roten Blutkörperchen im Hochgebirge ist noch keineswegs völlig aufgeklärt. Auffallend ist, daß sie fast plötzlich eintritt, und zwar ohne irgendwelche Anzeichen einer vermehrten Blutneubildung (kernhaltige rote Blutkörperchen etc.), und daß sie bei der Rückkehr in die Ebene zurückgeht, ohne daß Erscheinungen eines vermehrten Unterganges der roten Blutkörperchen zutage treten. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß bei längerem Aufenthalt im Hochgebirge eine Akklimatisation in der Art stattfindet, daß eine Neubildung von Hämoglobin erfolgt. Unentschieden ist jedoch, welcher Anteil der relativen, und welcher der absoluten Blutkörperchenvermehrung zufällt. Erstere kann man sich durch eine Anpassung des Gefäßtonus an bestimmte Höhen hervorgebracht denken.[1])

Es erübrigt uns noch, die Frage zu entscheiden, ob außer der Sauerstoffaufnahme und der Kohlensäureabgabe durch die Lungen noch andere Organe am Gaswechsel beteiligt sind. Wie wir bereits gesehen haben, spielt bei den Amphibien die Hautatmung eine ganz bedeutende Rolle. Bei den höheren Wirbeltieren kommt sie kaum in Betracht. *Schierbeck*[2]) fand beim Menschen eine Kohlensäureausscheidung von 9 *g* pro 24 Stunden, somit etwas weniger als 1% der gesamten Kohlensäureausscheidung. Tritt stärkere Schweißsekretion ein, so kann sie auf 30 *g* pro 24 Stunden ansteigen. Die Sauerstoffaufnahme ist eine noch geringere. Die folgende von *Krogh*[3]) aufgestellte Tabelle gibt einen Überblick über die Rolle, die die Hautatmung beim Menschen und einigen Tierspezies spielt:

	O_2		CO_2	
	Maximum	Mittel	Maximum	Mittel
Mensch . . .	—	0·50	—	1·18
Mensch . . .	—	—	3·1	0·94
Taube	0·92	0·47	1·1	0·60
Schildkröte . .	0·1	—	0·15	—
Rana fusca . .	1·8	1·51	5·3	3·0
Rana esculenta .	2·1	1·62	4·4	3·1
Aal	1·05	0·74	—	—

Die Werte geben die pro Stunde und pro Quadratdezimeter Hautoberfläche bei verschiedenen Tieren stattfindende Hautatmung wieder. Die Gasmengen sind in Kubikzentimeter angegeben.

[1]) Die „Bergkrankheit" kann natürlich mannigfache Ursachen haben, eine derselben dürfte unzweifelhaft in einer mangelhaften Regulation des Gefäßtonus zu suchen sein.

[2]) *N. P. Schierbeck:* Die Kohlensäure- und Wasserausscheidung der Haut bei Temperaturen zwischen 30 und 39° C. Archiv f. (Anat. u.) Pysiol. **1893**. 116. — Vgl. auch *Hermann Aubert:* Untersuchungen über die Menge der durch die Haut des Menschen ausgeschiedenen Kohlensäure. *Pflügers* Archiv. **6**. 539. 1872.

[3]) *Krogh:* l. c. Skandin. Archiv f. Physiol. **16**. 378. 1904.

Man glaubte längere Zeit der Haut eine Rolle in der Ausscheidung von gasförmigen Stoffwechselprodukten zuschreiben zu müssen. Man hatte nämlich beobachtet, daß Tiere, deren Haut überfirnißt war, bald starben. Es hat dies jedoch, wie später nachgewiesen wurde, nicht seinen Grund in der Retention von Stoffwechselprodukten, sondern in der stark gesteigerten Wärmeabgabe, die durch die Lähmung der Vasomotoren herbeigeführt wird. Sobald man diese durch erhöhte Wärmezufuhr vermeidet, bleibt jede schädliche Wirkung aus.[1])

Wir kennen gewisse Fische, vor allem den Schlammpeizger, Cobitis fossilis, bei denen sich eine eigentliche Darmatmung findet. Der Mitteldarm von Cobitis enthält reichliche Kapillarnetze und ein eigentümlich umgewandeltes Epithel. Diese Fische verschlucken die Luft und entlassen sie kurz darauf per anum. Sie enthält beim Verlassen des Körpers weniger Sauerstoff und mehr Kohlensäure als die eingeatmete Luft.[2])

Im übrigen Tierreich spielt der Darm im Gaswechsel keine Rolle. Er enthält allerdings stets Gase, einmal verschluckte Luft, die mit den Speisen, dem Speichel und den Getränken beständig in den Darmkanal eingeführt wird, dann entstehen Gase durch bakterielle Zersetzungen, Gärung etc. Ferner wird beständig im Darme bei der Neutralisation des kohlensauren Natrons des Darmsaftes durch die Salzsäure des Magens Kohlensäure frei. Der Sauerstoff der verschluckten Luft wird nach und nach von der Darmwand aufgenommen, ebenso diffundiert die Kohlensäure je nach ihrem Partiardruck bald in die Darmwand und deren Blutgefäße, bald wird auch von den Gefäßen Kohlensäure abgegeben, wenn ihre Menge im Darmkanal gering ist. Auch andere Gase, wie Wasserstoff, Methan, Schwefelwasserstoff und Stickstoff, gelangen nach den Gesetzen der Gasabsorption zur Aufnahme und können durch die Lungen ausgeschieden werden.

---

[1]) Vgl. *Laschkewitsch:* Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1868**. S. 61. — *R. Winternitz:* Vergleichende Versuche über Abkühlung und Firnissung. Archiv für experim. Path. u. Pharmak. **33**. S. 286. 1895. — *Eduard Babák:* Über die Wärmeregulation nach der „Firnissung" der Haut. *Pflügers* Archiv. **108**. 389. 1905.

[2]) *Baumert:* Chemische Untersuchungen der Respiration des Schlammpeizgers. Breslau 1855.

Vorlesung XIX.

Tierische Oxydationen.

Wir haben in der letzten Vorlesung den Sauerstoff auf seinen Wegen durch den tierischen Organismus von seiner Aufnahme aus der Alveolarluft durch das Blut bis zu seiner Abgabe an die Gewebe und deren Zellen verfolgt und andrerseits als Endprodukt seiner Einwirkung auf die Nahrungsstoffe die Kohlensäure kennen gelernt. Bei dieser Darstellung haben wir einen Punkt von der größten Tragweite gar nicht berührt, nämlich den, weshalb der Sauerstoff die organischen Nahrungsstoffe überhaupt angreift und verbrennt. Überlassen wir nämlich außerhalb des tierischen Organismus Eiweiß, Fette oder Kohlehydrate der Einwirkung von Sauerstoff, so findet auch bei Körpertemperatur nach lange dauernder Einwirkung keine erkennbare Verändederung statt. Im tierischen Organismus hingegen werden diese Stoffe in ganz kurzer Zeit hauptsächlich zu Kohlensäure, Wasser und Harnstoff oxydiert. Es müssen somit in den tierischen Geweben Bedingungen vorhanden sein, welche dem Sauerstoff den Angriff des ihnen zugeführten Brennmateriales erleichtern.

Wir kennen viele Tatsachen, welche uns zu der Annahme zwingen, daß der Sauerstoff als solcher die unveränderten Nahrungsstoffe auch in den Geweben nicht angreifen kann. Wir dürfen unter keinen Umständen uns vorstellen, daß der an die Gewebe abgegebene Sauerstoff ohne weiteres die dem Körper zugeführten Stoffe oxydiert. Wäre dies der Fall, dann wäre uns eine ganze Reihe von Vorgängen im tierischen Organisnismus ganz unverständlich. Rätselhaft bliebe vor allem, weshalb der Sauerstoff gemeinsam mit den eben resorbierten Nahrungsstoffen den Geweben zugeführt wird, ohne daß vor ihrer Abgabe an diese deren Oxydation beginnt. Die Tatsache, daß das Blut den größten Teil seines Sauerstoffs an Hämoglobin gebunden enthält, genügt nicht, um diesen Umstand zu erklären, denn in dem Maße, in dem der im Plasma einfach gelöste Sauerstoff verbraucht würde, wäre zu erwarten, daß solcher vom Oxyhämoglobin an dieses abgegeben würde. Unerklärlich wäre vor allem auch, wes-

halb bei den Verbrennungen in den Zellen selbst nur das Brennmaterial der Oxydation unterliegt und nicht auch die Zellsubstanz. Andrerseits haben wir gesehen, daß der Organismus die Fähigkeit verlieren kann, Stoffe, die er sonst sehr leicht oxydiert, wie z. B. die Kohlehydrate, zu verbrennen, während er im übrigen in seinen Oxydationsprozessen gar nicht eingeschränkt ist. Wir wissen jetzt, daß der Zuckerkranke sehr schwer verbrennliche Verbindungen glatt oxydiert und für ihn einzig und allein der unveränderte Traubenzucker aufgehört hat, ein Nahrungsstoff zu sein, weil er nicht imstande ist, sich dessen Spannkräfte nutzbar zu machen. Wird hingegen der Traubenzucker vor seiner Einführung in den Organismus des Diabetikers leicht verändert, so vermögen nun auch die Gewebe des Zuckerkranken die völlige Oxydation auszuführen.

Wäre die tierische Oxydation nur an das Zusammentreffen von Sauerstoff und Nahrungsstoffen gebunden, so wäre zu erwarten, daß eine Steigerung der Zufuhr jeder dieser beiden Stoffe eine gesteigerte Verbrennung entfachen würde. Dies ist jedoch nicht der Fall. Es gelingt unter normalen Verhältnissen nicht, durch vermehrte Sauerstoffzufuhr und auch vermehrte Sauerstoffaufnahme durch das Blut die Oxydationsprozesse in den Geweben in die Höhe zu treiben.[1]) Ebensowenig können wir den gesamten Stoffverbrauch durch Steigerung der Kohlehydrat- oder Fettzufuhr im genannten Sinne beeinflussen. Nur vom Eiweiß wissen wir, daß es den Stoffumsatz in gewissen Grenzen beherrscht.

Nun kennen wir allerdings Verbindungen, welche zwar in neutraler Lösung von Sauerstoff nicht angegriffen werden, wohl aber in alkalischer. So wissen wir, daß, um ein Beispiel herauszugreifen, Pyrogallol in alkalischer Lösung sehr energisch Sauerstoff absorbiert, eine Eigenschaft, die direkt zum Nachweis von Spuren von Sauerstoff benutzt werden kann. Allerdings besitzen wir nun in unseren Geweben kein freies Alkali, sondern nur kohlensaure Alkalien. Auch diese begünstigen jedoch den Eintritt der Oxydation. So ist bekannt, daß eine Lösung von Traubenzucker und Soda aus der Luft Sauerstoff aufnimmt.[2]) Die Menge des absorbierten Sauerstoffs ist jedoch sehr gering. *Schmiedeberg*[3]) hat ferner nachgewiesen, daß Benzylalkohol bei Gegenwart von Wasser durch atmosphärischen Sauerstoff nicht angegriffen wird, wohl aber wird er in Benzoësäure übergeführt, wenn die genannte Verbindung mit Sodalösung zusammen dem Sauerstoff der Luft ausgesetzt wird. Auch mit Blut zusammen tritt Oxydation ein. Leitet man Benzylalkohol mit sauerstoffhaltigem Blut durch die

[1]) Vgl. u. a. *Schaternikoff:* Zur Frage über die Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauches von dem Sauerstoffgehalt in der einzuatmenden Luft. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1904**. Suppl. 135.

[2]) *M. Nencki* und *N. Sieber:* Untersuchungen über die physiologische Oxydation. Journal f. prakt Chemie. **26**. 1. 1882. — Vgl. bezüglich weiterer dieses Gebiet berührender Arbeiten *Marcel Nencki* opera omnia. Bd. I und II. Friedrich Vieweg & Sohn. Braunschweig 1905.

[3]) *O. Schmiedeberg:* Über Oxydationen und Synthesen im Tierkörper. Archiv f. experiment. Path. u. Pharmak. **14**. 288. 1881.

Nieren oder Lungen von Hunden oder Schweinen, so ist ebenfalls Benzoësäure resp. bei Anwendung von Salicylaldehyd Salicylsäure nachweisbar. Die Mengen der erhaltenen Säuren sind jedoch sehr gering. Es ist notwendig zu betonen, daß diese Versuche keineswegs zur Erklärung der Verbrennung der Nahrungsstoffe ausreichen. Sie geben uns ein Beispiel dafür, daß die Einwirkung des Sauerstoffes auf leicht oxydierbare Substanzen bei Anwesenheit von Alkali viel leichter verläuft als in neutraler oder gar saurer Lösung. Sie vermögen jedoch keineswegs einen Einblick in die Oxydation der so schwer oxydierbaren Nahrungsstoffe zu geben.

Wir sind gezwungen, anzunehmen, daß entweder der Sauerstoff in den Geweben in eine Form übergeführt wird, in der er aktiver ist, als in dem ihnen zugeführten Zustande, oder aber, daß die Nahrungsstoffe durch die Zelltätigkeit in irgend einer Weise verändert werden, so daß sie der Einwirkung des Sauerstoffs zugänglicher sind. Auch können beide Prozesse parallel nebeneinander verlaufen.

Der Umstand, daß der Sauerstoff in der Form, in der er an die Gewebe abgegeben wird, nicht fähig ist, die unveränderten Nahrungsstoffe zu verbrennen, ermöglicht der Zelle, ihren Stoffwechsel ihren Bedürfnissen anzupassen und ihn zu regulieren. Vor allem gestattet diese Tatsache der Zelle auch, ihre Spannkräfte bei bestimmten Funktionen einem bestimmten Nahrungsmateriale zu entnehmen. Wir dürfen auch nicht außer acht lassen, daß wir über die Beziehungen der einzelnen Organe zueinander und auch der verschiedenartigen Zellgruppen eines und desselben Organs viel zu wenig wissen, um beurteilen zu können, ob unter allen Umständen die Verbrennung eines Brennstoffes von einer Zelle zu Ende geführt wird oder aber, ob die eine Zellart die Oxydation nur bis zu einer bestimmten Stufe treibt und erst an anderer Stelle die Verbrennung eine totale wird. Es deuten auf eine solche Annahme vor allem Beobachtungen von *Bohr* und *Henriques*[1]), welche fanden, daß in den Lungen auffallend ausgedehnte Oxydationen stattfinden. Es wird Sauerstoff verbraucht und Kohlensäure abgegeben, und zwar in einem Umfange, der vermuten läßt, daß den Lungen mit dem Blute nicht völlig oxydierte Stoffwechselprodukte zugeführt werden, deren Spannkräfte die Lunge sich bemächtigt. Andrerseits ist zu bedenken, daß die Lunge als solche unter der Annahme, daß der Gasaustausch einem Sekretionsprozeß entspricht, eine schwer abzuschätzende, aber sicher beträchtliche Arbeit leistet, zu der sie der Spannkräfte bedarf. *Bohr* und *Henriques* fanden, daß auf die Lungen etwa $^1/_3$ des totalen Stoffwechsels des ganzen Körpers entfällt. Die Einzelbeobachtungen schwanken sehr (von 0—66%).

Wir müssen zum vorneherein hervorheben, daß wir auch heute noch nicht imstande sind, eine auf experimenteller Grundlage beruhende, eindeutige Erklärung des Wesens der tierischen Oxydationsprozesse zu geben.

[1]) *Chr. Bohr* und *Henriques:* l. c. (vgl. Vorl. XVIII, S. 461). Archives de Physiol. 590. 1897.

Wir kennen vorläufig nur das Anfangsprodukt, die Nahrungsstoffe und den Sauerstoff, und die Endprodukte der Verbrennung. Wir sind deshalb auf Vermutungen angewiesen. Schon die große Zahl der aufgestellten Hypothesen beweist, auf welch unsicherem Boden wir uns befinden. Wir wollen hier nur die wesentlichsten Theorien berühren und nur diejenigen hervorheben, welche auf experimenteller Grundlage entstanden sind.

Zunächst interessiert uns die Frage, ob der Sauerstoff in den Geweben in eine Form übergehen kann, in der er imstande ist, die Nahrungsstoffe anzugreifen. Man dachte an die Bildung von Ozon. Wir wissen, daß Ozon im Gegensatz zum gewöhnlichen Sauerstoff ein sehr energisches Oxydationsmittel ist und Verbindungen angreift, die jener nicht verbrennen kann. Schon *Schönbein*[1]) hatte seine Beobachtungen über die Wirkung des Ozons auf das Zellenleben übertragen. *Schönbein* führte namentlich zahlreiche im Pflanzenorganismus beobachtete Oxydationen auf die Entstehung von Ozon zurück. Es sollten die Pflanzengewebe Stoffe enthalten, welchen er die Fähigkeit zusprach, den atmosphärischen Sauerstoff zu ozonisieren. Sie sollten sich mit dem entstandenen Ozon verbinden, und dann unter Rückbildung zu gewöhnlichem Sauerstoff aktiven Sauerstoff an oxydable Verbindungen abgeben. Die Annahme, daß tatsächlich in den Geweben eine Ozonbildung stattfindet, stößt auf Schwierigkeiten. Ozon ist schon in verhältnismäßig geringer Menge ein Zellgift. Es ist auch nie gelungen, Ozon im Pflanzen- und im Tierorganismus nachzuweisen. Es wurde deshalb diese Auffassung bald wieder verlassen. Viel mehr Wahrscheinlichkeit hat die Annahme, daß im Organismus aktiver Sauerstoff entsteht. *Hoppe-Seyler*[2]), welcher auf diese Möglichkeit hinwies, beruft sich auf den Umstand, daß in den tierischen Geweben stets lebhafte Reduktionsprozesse neben den Oxydationsvorgängen einherlaufen. Hierbei entstehen reduzierende Stoffe, die die neutralen Sauerstoffmoleküle sprengen, das eine Sauerstoffatom binden und das eine, nun aktive, in Freiheit setzen. Einen Einblick in diese Prozesse gibt uns die Buttersäuregärung des Zuckers. Bei diesem wird Wasserstoff frei:

$$C_6H_{12}O_6 = C_4H_8O_2 + 2\,CO_2 + 2\,(H_2).$$

Eine Stütze für die Annahme, daß aktiver Sauerstoff die tierischen Oxydationen bewirkt, gibt uns noch die Salpeterbildung. Auch bei dieser nimmt man an, daß die Organismen, deren Lebenstätigkeit der Salpeter seine Bildung verdankt, zunächst leicht oxydable Stoffe erzeugen, die den atmosphärischen Sauerstoff zerlegen und so aktiven Sauerstoff zur Oxydation des Stickstoffs liefern.

Für die Bildung solcher leicht oxydabler Stoffe, welche unter normalen Verhältnissen sofort verbrannt werden, spricht die sog. Selbstver-

---

[1]) *Christian Friedrich Schönbein: Poggendorffs* Annalen. **65**. 171. 1845. Vgl. auch: Über die Erzeugung des Ozons auf chemischem Wege. Basel. Schweighausersche Buchhandlung. 1844.

[2]) *F. Hoppe-Seyler:* Über die Prozesse der Gärungen und ihre Beziehung zum Leben der Organismen. *Pflügers* Archiv. **12**. 16. 1876.

brennung des Heues. Es häufen sich hier, weil der Luftzutritt fehlt, massenhaft solche leichte oxydable Stoffe durch Spaltung des vorhandenen Materiales an, die nun bei Luftzutritt plötzlich oxydiert werden.

Übertragen wir diese Anschauungen auf die im tierischen Organismus stattfindenden Oxydationen, dann müssen wir annehmen, daß zunächst durch Spaltung der Nahrungsstoffe reduzierende, leicht oxydable Verbindungen entstehen, die nun durch den durch das Blut den Geweben gelieferten Sauerstoff oxydiert werden, wobei gleichzeitig ein Teil des Sauerstoffs aktiviert wird. Dieser Teil würde dann die schwer oxydablen Stoffe verbrennen. Als erster Anstoß zur Verbrennung der Nahrungsstoffe hätten wir die Einleitung ihrer Spaltung zu betrachten, und da diese durch Fermente herbeigeführt wird, würden sie die ganzen Oxydationsprozesse ins Rollen bringen. Diese Annahme hat in der Tat viel für sich und deckt sich mit manchen Beobachtungen. Wir können uns mit Hilfe dieser Hypothese wohl vorstellen, weshalb z. B. der Zuckerkranke Traubenzucker und nur gerade diesen nicht verbrennen kann. Wir müssen dann annehmen, daß dem Diabeteskranken das Ferment fehlt, das den Zucker spaltet und damit dem Sauerstoff die Möglichkeit benommen ist, auf den Traubenzucker resp. dessen Spaltprodukte einzuwirken. Allerdings wäre nicht ganz verständlich, weshalb nicht der durch die Spaltung und Oxydation der anderen Nahrungsstoffe frei werdende aktivierte Sauerstoff nicht auch Traubenzucker verbrennen sollte. Jedenfalls hat es die Zelle mit der Annahme, daß eine fermentative Spaltung die Oxydation einleitet, in der Hand, die ihr zugeführten Nahrungsstoffe ganz nach ihren Bedürfnissen zu verwenden. Wir wissen, daß die Fermente spezifisch wirken, d. h. daß sie für bestimmte Verbindungen abgestimmt sind und nur diese spalten. Nimmt man nun noch an, daß die Zelle die spaltenden Fermente nicht in aktivem Zustande enthält, sondern sie nach Bedarf erst aktiviert, so können wir uns wohl ein Bild des Zellhaushaltes nach dieser Richtung entwerfen. Vor allem lernen wir verstehen, daß in der Zelle die Nahrungsstoffe, die Fermente und der Sauerstoff nebeneinander vorhanden sein können und erst im gegebenen Momente die Aktivierung des Fermentes, das den Stoff spaltet, deren Spannkräfte die Zelle bedarf, die Verbrennung entfacht. Sehr gut vereinbar mit einer solchen Annahme ist die folgende Erscheinung.

Der tierische Organismus verbrennt die Spaltprodukte der Nahrungsstoffe, die ihm als solche zugeführt werden, glatt. So werden die Abbauprodukte des Eiweiß, Glykokoll, Alanin etc., wie früher schon erwähnt[1]), zu Harnstoff oxydiert. Dies gilt jedoch nur für diejenigen Aminosäuren, welche den im Eiweiß vorhandenen genau entsprechen, d. h. die dieselbe Konfiguration wie diese besitzen. Verfüttert man beispielsweise einem Kaninchen statt l-Leucin die Razemform, d. h. d-l-Leucin, so wird nur die eine Form, nämlich das l-Leucin verbrannt, während die andere Hälfte des

[1]) Siehe Vorlesung XI, S. 248.

Razemkörpers, das rechtsdrehende Leucin, unverändert im Harn wieder erscheint. Die Ursache dieser Erscheinung beruht ganz offenbar darauf, daß eben die tierische Zelle auf das ihm ganz fremde d-Leucin nicht eingerichtet ist und infolgedessen auch kein Ferment besitzt, um es zu spalten. Aus diesem Grunde vermag auch der Sauerstoff nicht anzugreifen. Daß übrigens je nach der Lebhaftigkeit der Verbrennungsprozesse trotzdem ein Teil der dem Eiweiß nicht angehörenden Antipode verbrannt wird, ist nicht auffallend. Wir können wohl annehmen, daß von anderen Spaltungsprozessen herrührender aktiver Sauerstoff die Oxydation bedingt.

So bestechend nun auch diese Hypothese ist, so darf nicht verschwiegen werden, daß sie in dieser einfachen Form keineswegs ausreicht, um alle Erscheinungen der tierischen Oxydation zu erklären. Die Verhältnisse liegen viel komplizierter, als sie dargestellt sind. Vor allem müßten wir erwarten, daß beim Ausschluß von Sauerstoff eine Anhäufung von oxydablen Stoffen in den Geweben stattfinden würde, und zwar in besonders erhöhtem Maße, weil dem Organismus nun nur die durch Spaltung frei werdenden lebendigen Kräfte zur Verfügung stehen, und er mit diesen seine Arbeit verrichten muß. Wir haben bereits früher Versuche nach dieser Richtung kennen gelernt.[1]) *G. v. Bunge*[2]) hat nachgewiesen, daß die Ascariden die Fähigkeit haben, mehrere Tage ohne Sauerstoff zu leben. Sie führen unter Luftausschluß lebhafte Bewegungen aus. Die zu diesen nötige lebendige Kraft kann, wie schon betont, nur durch Spaltungsprozesse erzeugt werden. Wir müßten nun erwarten, daß Wasserstoff und leicht oxydable Stoffe entstehen würden. Es war dies jedoch nicht der Fall. Weder ließ sich Wasserstoff nachweisen, noch verschwand den Würmern zugeführter Sauerstoff, wenn sie tagelang ohne Sauerstoff gelebt hatten. Nun darf man keineswegs diese Resultate auf die übrigen tierischen Organismen übertragen. Die Parasiten des Darmes sind an eine geringe Sauerstoffzufuhr gewöhnt. Es ist wohl möglich, daß ihr Stoffwechsel in ganz anderer Weise verläuft wie bei den übrigen tierischen Organismen. Es können selbstverständlich Spaltprozesse in großem Umfange stattfinden, ohne daß leicht oxydable Verbindungen entstehen. Ferner wäre es denkbar, daß den Darmbewohnern normalerweise aktiver Sauerstoff zur Verfügung steht, der bei den lebhaften Reduktionsprozessen im Darmkanal wenigstens in geringer Menge entstehen könnte. Andrerseits muß betont werden, daß die Annahme einer Aktivierung von Sauerstoff durch Bildung reduzierender Substanzen in den Geweben nicht über das Stadium einer Hypothese hinausgekommen ist. Vor allem ist auffallend, daß der tierische Organismus selbst sehr leicht oxydable Stoffe, wie z. B. Phosphor, lange Zeit unverändert in den Geweben auf-

---

[1]) Vgl. Vorlesung IV, S. 79.

[2]) *G. v. Bunge:* Weitere Untersuchungen über die Atmung der Würmer. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **14**. 318. 1890.

bewahren kann. Es läßt sich nicht ohne weiteres verstehen, weshalb er dem aktiven Sauerstoff entgeht, es sei denn, daß man zu der Annahme greift, daß der Phosphor auf seinem Transporte durch die tierischen Gewebe so geleitet werde, daß er nie mit solchem zusammentrifft. Eine solche Annahme ist sehr gezwungen, denn wir wissen durch zahlreiche Beispiele, daß der tierische Organismus durch Oxydation in ausgedehntem Maße die Gewebe vor der Einwirkung von Giftstoffen schützt. So wird z. B. die Oxalsäure im Kaninchenorganismus vollständig verbrannt.[1]) Die Oxydation geht nicht in allen Fällen so weit, sehr oft hat sie nur den Zweck, die Verbindung so vorzubereiten, um sie zur Kuppelung mit Schutzstoffen, sei es Glykokoll, Schwefelsäure, Glukuronsäure, Harnstoff geeignet zu machen. Andrerseits kann, wenn es die Umstände erfordern, auch eine Reduktion die Anlagerung an die genannten Stoffe einleiten. Jedenfalls ist es von großem Interesse, daß die Oxydation eine sehr verschiedene sein kann, bald wird eine Verbindung total verbrannt, bald wird nur Sauerstoff angelagert. Wir können uns wohl vorstellen, daß die Zelle, wie schon betont, die Spaltungsprozesse durch ihre Fermente regulieren kann, es bleibt uns jedoch nach der Annahme der Entstehung von aktivem Sauerstoff schwer verständlich, weshalb die Oxydation unter Umständen bei relativ leicht oxydablen Stoffen auf einer bestimmten Stufe stehen bleiben kann und in anderen Fällen zur totalen Oxydation führt.

Wir müssen unbedingt einer Hypothese den Vorzug geben, welche auch eine Regulation der Oxydation in sich schließt. Die ersten Anfänge einer solchen sind auf *Moritz Traube*[2]) zurückzuführen. *Traube* wies auf die Bedeutung Sauerstoff übertragender Stoffe hin. Wir kennen aus der unbelebten Natur verschiedene Prozesse, bei denen durch Vermittlung eines Sauerstoffüberträgers Sauerstoff auf eine diesen nicht direkt aufnehmenden Stoff übertragen wird. Um ein Beispiel anzuführen, sei an die Oxydation von Traubenzucker durch indigschwefelsaures Kali und durch Kupferoxyd erinnert. Wird eine Traubenzuckerlösung mit kohlensaurem Alkali allein an der Luft erwärmt, so wird fast gar kein Sauerstoff aufgenommen. Der Traubenzucker bleibt, soweit wir das beurteilen können, unverändert. Fügt man der Lösung indigschwefelsaures Kali hinzu, so sieht man nach einiger Zeit die blaue Lösung sich entfärben, zugleich nimmt der Gehalt der Flüssigkeit an unverändertem Traubenzucker ab. Es ist Traubenzucker oxydiert worden. Schüttelt man die Lösung nun mit Luft durch, so färbt sie sich wieder blau, um nach einigem Stehen wieder farblos zu werden. Gleichzeitig ist eine neue Menge Traubenzucker oxydiert worden. Dieser Prozeß läßt sich so lange wiederholen, bis aller Traubenzucker angegriffen ist. Es genügt eine kleine Menge indigschwefelsauren Alkalis, um eine große Traubenzuckermenge zu oxy-

[1]) *W. Autenrieth* und *Hans Barth:* Über Vorkommen und Bestimmung der Oxalsäure im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 35. 327. (340.) 1902.

[2]) *Moritz Traube:* Theorie der Fermentwirkungen. Berlin 1858.

dieren. Ganz ebenso verhält sich Kupferoxyd. Eine ammoniakalische Kupferoxydlösung wird beim Erwärmen mit Traubenzucker entfärbt. Es geht das Kupferoxyd in Kupferoxydul über, d. h. es hat eine Reduktion stattgefunden. Es ist Sauerstoff an Traubenzucker abgegeben worden. Läßt man die entfärbte Lösung einige Zeit an der Luft stehen, so sieht man zunächst an den Stellen, welche mit der Luft in Berührung stehen, Blaufärbung eintreten. Es wird wieder Sauerstoff aufgenommen, der von neuem an Traubenzucker übertragen werden kann. Der ganze Prozeß kann sehr beschleunigt werden, wenn man die Flüssigkeit mit Luft schüttelt.

In ganz entsprechender Weise kann man sich vorstellen, daß auch in den tierischen Geweben Stoffe vorhanden sind, welche Sauerstoff auf die an und für sich nur schwer oxydablen Nahrungsstoffe übertragen und so die Verbrennung einleiten. Wie schon betont, genügen kleinste Mengen solcher Substanzen, um unermeßliche Oxydationen in die Wege zu leiten. Sie selbst werden ja nicht weiter verändert. Nun wissen wir aus zahlreichen Erfahrungen, daß im tierischen Organismus und auch im pflanzlichen Fermente eine große Rolle spielen. Es lag nahe, für die Funktion der Sauerstoffübertragung gleichfalls solche anzunehmen. Schon *Traube* spricht von Oxydationsfermenten. Vor allem hat in neuerer Zeit *Schmiedeberg*[1]) die Möglichkeit des Vorkommens bestimmter sauerstoffübertragender Fermente betont und auf seine Anregung hin ist es auch *A. Jaquet*[2]) gelungen, den Nachweis zu erbringen, daß Organextrakte als Sauerstoffüberträger wirken, ja, es läßt sich das wirksame Prinzip aus diesen mit Alkohol fällen, ohne daß es seine Wirkung einbüßt. Erhitzen auf 100° zerstört es dagegen.

Es kann heute keinem Zweifel mehr unterliegen, daß tatsächlich sowohl die tierischen wie die pflanzlichen Gewebe eine große Zahl derartiger Fermente besitzen. Ihr Nachweis ist durch scharfe Reagentien sehr erleichtert worden. Werden Organbreie oder Extrakte z. B. mit einer alkalischen Lösung von α-Naphthol plus p-Phenylendiamin geschüttelt, so tritt bald Blaufärbung unter Bildung von Indophenol ein.[3]) Ohne Zusatz der genannten Organextrakte erfolgt die Färbung nur sehr langsam. Eine schon von *Schönbein* benutzte Reaktion ist die Bläuung von Guajaktinktur. Ihr Auftreten spricht jedoch nicht eindeutig für die Anwesenheit von oxydierenden Fermenten. Die Guajakreaktion wird auch durch zahlreiche oxydierende Stoffe, wie Eisenchlorid, Chromsäure, Chlor, Brom etc. herbeigeführt. Durch Organextrakte läßt sich ferner Salizylaldehyd in Salizylsäure, Benzylalkohol in Benzoësäure überführen.[2]) Formaldehyd

---

[1]) *O. Schmiedeberg:* Über Spaltungen und Synthesen im Tierkörper. Archiv für experim. Path. u. Pharm. **14**. 288. 1881.

[2]) *A. Jaquet:* Über die Bedingungen der Oxydationsvorgänge in den Geweben. Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **29**. 386. 1892.

[3]) *F. Röhmann* und *W. Spitzer:* Die Oxydationswirkung tierischer Gewebe. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. 28. 567. 1895.

wird zu Ameisensäure[1]) und arsenige Säure zu Arsensäure[2]) oxydiert. α-Naphtylamin geht in das violettblaue Oxynaphtylamin, Benzidin in einen violettbraunen Körper über.[3]) Phenolphtalin wird zu Phenolphtaleïn[4]) oxydiert. Es sind dies einige Beispiele von Oxydationen, die durch Organbrei und Organextrakte mit größter Leichtigkeit eintreten, ja bei Pflanzen kann man die oxydierende Wirkung bestimmter Organe, z. B. der Wurzeln, direkt durch Wachsenlassen derselben auf mit den genannten Reagentien getränkten Papierstreifen nachweisen.

Durch diese Befunde ist die ganze Frage der tierischen und auch der pflanzlichen Oxydationen, die sich in ihren wesentlichsten Punkten von den ersteren nicht unterscheiden, in ganz neue Bahnen gelenkt worden. Wenn es auch nach dem jetzigen Stand dieser ganzen Forschung zu weit gegriffen wäre, von einer Aufklärung der Oxydationsprozesse in den Geweben zu sprechen, so darf doch andrerseits betont werden, daß zahlreiche uns sonst nicht verständliche Prozesse unserem Verständnis näher gerückt worden sind. Wie wir später sehen werden, haben wir allen Grund anzunehmen, daß ein bestimmtes Ferment stets nur auf ganz bestimmte Verbindungen einwirkt. Das eiweißspaltende Ferment, das Trypsin, greift nur Proteïne an, nicht aber Kohlehydrate. A priori wäre es ja wohl denkbar, daß die oxydierenden Fermente eine Ausnahmestellung einnehmen und ganz allgemein fähig sind, Sauerstoff zu übertragen. Dies ist nun, wie wir aus zahlreichen Beobachtungen bestimmt wissen, nicht der Fall. So kommt die schon erwähnte synthetische Oxydation von α-Naphthol und p-Phenylendiamin zu Indophenol in alkalischer Lösung nur bestimmten Oxydationsfermenten zu. In der Leber z. B. vermögen die diesem Organe zugehörigen Fermente wohl Aldehyde (Salizylaldehyd z. B.) in die entsprechenden Säuren überzuführen, dagegen nicht Indophenol zu bilden. *Jacoby*[5]) prüfte, ob das Salizylaldehyd zu Salizylsäure oxydierende Ferment auch auf andere Verbindungen, wie Essigsäure, Stearinsäure, einwirkt, jedoch ohne Erfolg. Andrerseits sind oxydierende Fermente bekannt, welche wohl Gujaktinktur blau färben, nicht aber mit Salizylaldehyd reagieren.[6])

Besonders in der Pflanzenwelt sind derartige ganz spezifisch wirkende oxydierende Fermente bekannt und auch je nach ihrer Wirkungs-

---

[1]) *Pohl:* Zur Kenntnis des oxydativen Fermentes. Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **38**. 65. 1896.

[2]) *W. Spitzer:* Weitere Beobachtungen über die oxydativen Leistungen tierischer Gewebe. *Pflügers* Archiv. **71**. 596. 1898.

[3]) *M. Raciborski:* Oxydierende und reduzierende Eigenschaften der lebenden Zellen. I. Über die oxydierende Fähigkeit der Resorptionsfläche der Wurzel der Blütenpflanzen. Anzeiger der Akad. der Wissensch. zu Krakau. **1905**. 338.

[4]) *Kastle* and *Shedd:* Phenolphtalin as a reagent for the oxydizing ferment. Americ. chem. Journal. **26**. 527. 1901.

[5]) *Martin Jacoby:* Über Oxydationsfermente der Leber. *Virchows* Archiv. **157**. 235. 1899.

[6]) *Abelous* et *Biarnès:* Existance d'une oxydase chez l'écrevisse. Compt. rend. de la soc. de biol. **49**. 175. 1897. — Existence d'une oxydase chez les mammifères. Ebenda. **49**. 285. 1897. — Vgl. ferner: Ebenda. **49**. 493, 559, 596; **50**. 495.

weise mit besonderen Namen belegt worden. In den Pflanzensäften findet sich sehr häufig die sog. Tyrosinase[1]), d. h. ein Ferment, das Tyrosin in Homogentisinsäure[2]) oder in andere gefärbte Produkte überführt. Gleiche oder doch sehr ähnliche Fermente finden sich übrigens auch im tierischen Organismus. So bewirkt der Darmsaft von hungernden Mehlwürmern Dunkelfärbung von Tyrosin.[3]) Auf eine derartige Wirkung ist in neuerer Zeit auch eine alte Beobachtung zurückgeführt worden. Bekanntlich ist das Insektenblut farblos oder doch nur schwach gefärbt. Sobald das Blut den Körper verläßt, färbt es sich rasch dunkel. *v. Fürth* und *H. Schneider*[4]) stellten nun fest, daß diese Melanose genannte Braunfärbung ebenfalls auf ein oxydierendes Ferment zurückzuführen ist. Sie erbrachten diesen Beweis auf folgende Art: Sie gewannen aus den Puppen von Deilephila elpenor und euphorbiae durch Anstechen eine grünlich gefärbte Flüssigkeit, aus der sie durch Fällen mit Ammoniumsulfat einen Niederschlag erhielten, der in 0·05%iger Sodalösung gelöst in einer Tyrosinlösung bald Violett- und dann Schwarzfärbung bewirkte. Schließlich schied sich eine Substanz in dunklen Flocken ab. Die Tyrosinase wirkt übrigens nicht allein auf Tyrosin ein, sondern auch auf andere aromatische, mit Hydroxylen versehene Verbindungen, wie auf Brenzkatechin, Hydrochinon. Im Insektenblut selbst findet sich nicht Tyrosin, sondern ein Chromogen, das offenbar diesem sehr nahe steht. Es darf als sicher angenommen werden, daß die Tyrosinase sehr verbreitet ist und unzweifelhaft bei der Pigmentbildung eine große Rolle spielt. Auch im Blut des Flußkrebses findet sich eine Tyrosinase, ferner in den Tintendrüsen der Cephalopoden.

In viel weitgehenderem Maße ist die Tyrosinase im Pflanzenreich, in dem sie entdeckt worden ist, aufgefunden worden. Ihre Verbreitung scheint eine ganz allgemeine zu sein. *Bertrand*[5]) hat neben der Tyrosinase ein zweites Ferment, die Lakkase, hergestellt, welches nur auf Hydrochinon und Pyrogallol wirkt.

In enger Beziehung zu diesen Fermenten steht das glukolytische Ferment, dem wir bereits wiederholt begegnet sind[6]), dessen Existenz je-

---

[1]) *E. Bourquelot* et *G. Bertrand:* Journal pharmac. chim. (6.) 3. 177. 1896. — Bull. soc. mycol. France. S. 18. 27. 1896.

[2]) *Gonnermann:* Homogentisinsäure, die farbebedingende Substanz dunkler Rübensäfte. *Pflügers* Archiv. 82. 289. 1900.

[3]) *W. Biedermann:* Beiträge zur vergleichenden Physiologie der Verdauung. I. Die Verdauung der Larve von Tenebrio molitor. *Pflügers* Archiv. 72. 105. 1898.

[4]) *v. Fürth* und *H. Schneider:* Über tierische Tyrosinasen und ihre Beziehungen zur Pigmentbildung. *Hofmeisters* Beiträge. 1. 229. 1901.

[5]) *G. Bertrand:* Sur les rapports qui existent entre la constitution chimique des composés organiques et leur oxydabilité sous l'influence de la laccase. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. 122. 1132. 1895. — Sur une nouvelle oxydase, ou ferment soluble oxydant, d'origine végétable. Ebenda. 122. 1215. 1895. — Sur la présance simultanée de la laccase et de la tyrosinase dans le suc de quelques champignons. Ebenda. 123. 463. 1896.

[6]) Vgl. Vorlesung IV, S. 78 und V, S. 94.

doch noch nicht über alle Zweifel erhaben ist. Hierher gehört ferner die beim Abbau der Nukleïne tätige Oxydase.[1])

Zu den oxydierenden Fermenten müssen wir auch das von *E. Buchner* und *J. Meisenheimer*[2]) entdeckte Enzym der Essigsäurebakterien rechnen. Dieses führt unabhängig von der übrigen Lebenstätigkeit der genannten Mikroben Alkohol in Essigsäure über:

$$CH_3 . CH_2 OH + 2 O = CH_3 . COOH + H_2O.$$

Gewiß sind noch viele andere Oxydationsprozesse auf oxydierende Fermente zurückzuführen, und es sind auch in der Literatur noch zahlreiche, mit besonderen Namen belegte Enzyme aufgeführt. Wir dürfen jedoch nicht vergessen, daß die Identifizierung von Fermenten eine sehr schwierige Aufgabe ist, und in den wenigsten Fällen der Nachweis eines „neuen“ Enzyms so erbracht wurde, daß jeder Zweifel ausgeschlossen ist. So wissen wir durch die Untersuchungen von *Bertrand*[3]), daß im Saft der Vogelbeeren ein sechswertiger Alkohol, der Sorbit, enthalten ist, der unter bestimmten Umständen in die Ketohexose, die Sorbose, übergehen kann. Es wäre unrichtig, unmittelbar den Schluß zu ziehen, daß dieser offenbare Oxydationsprozeß auf ein oxydierendes Ferment zurückzuführen ist. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß eine bestimmte Bakterienart, Bacterium xylinum, die durch Übertragung durch eine kleine rote Fliege, Drosophila funebris, in die Beeren hineingelangt, diese Überführung bewirkt. Dieses Bacterium oxydiert auch Mannit zu Fruktose, Xylose zu Xylonsäure etc. Obwohl es nun sehr wahrscheinlich ist, daß diese Bakterien mit Oxydationsfermenten arbeiten, darf andrerseits doch der Beweis erst als erbracht gelten, wenn das Ferment isoliert ist.

Wir haben absichtlich Umschau gehalten unter den bis jetzt bekannten oxydierenden Fermenten, um uns ein Urteil über die Art der beobachteten Oxydationen und die Verbreitung derartiger Fermente zu bilden. Wir dürfen uns nicht verhehlen, daß uns eine Einsicht in den oxydativen Abbau der wichtigsten Nahrungsstoffe keineswegs geworden ist. Wir wissen vorläufig nicht, wie und in welchem Momente die Oxydation bei den Eiweißstoffen, Fetten und Kohlehydraten einsetzt. Wir können wohl Vermutungen aussprechen. Gewißheit haben wir nicht.

---

[1]) Vgl. Vorlesung XIII, S. 318.

[2]) *E. Buchner* und *J. Meisenheimer:* Enzyme bei Spaltpilzgärungen. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **36**. 634. 1903.

[3]) *G. Bertrand:* Préparation biochimique du sorbose. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **122**. 900. 1896. — Vgl. auch ebenda. **126**. 842. 984. 1898; **127**. 124. 758. 1898. — Vgl. auch über die Oxydation der Glukose zu Glukonsäure und von Glukonsäure zu Oxyglukonsäure: *Boutroux:* Sur l'oxydation du glycose par les microbes. Ann. Pasteur. 2. 308. 1887. — Sur les produits d'oxydation de l'acide oxygluconique. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **127**. 1224. 1898. — Ferner die Oxydation von Chinasäure zu Protokatechusäure: *O. Emmerling* und *Emil Abderhalden:* Über einen Chinasäure in Protokatechusäure überführenden Pilz. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. **10**. II. Abt. S. 337. 1903.

Wir haben bis jetzt nur die bekannten Tatsachen aufgeführt und nicht erwähnt, in welcher Weise diese oxydierenden Fermente wirken. Vielleicht erleichtert ein Einblick in den Mechanismus ihrer Wirkung das Verständnis der Oxydation in den Geweben überhaupt. Leider müssen wir im voraus bemerken, daß wir auch hier nur Hypothesen vortragen können und noch außerstande sind, mit Sicherheit den Ablauf der durch die Oxydationsfermente herbeigeführten Prozesse zu erklären.

Traube[1]) dachte an die Bildung von Wasserstoffsuperoxyd, und zwar in folgender Weise. Bei der Oxydation von leicht oxydablen Substanzen wird nicht Sauerstoff gespalten und aktiver Sauerstoff frei, sondern es tritt Spaltung von Wasser ein. Hierbei verbindet sich dessen Hydroxylgruppe mit der oxydablen Substanz (R) und das freie Wasserstoffatom tritt mit dem neutralen Sauerstoff zu Hydroperoxyd (H_2O_2) zusammen:

$$R + 2H_2O + O_2 = R(OH)_2 + H_2O_2.$$

Das Wasserstoffsuperoxyd wirkt bekanntlich lebhaft oxydierend und greift auch die schwerer oxydablen Stoffe an.

Man kann sich diesen Prozeß auch in anderer Weise vorstellen und annehmen, daß die leicht oxydable Substanz (R) mit dem Sauerstoff zu einer peroxydartigen Verbindung zusammentritt. Diese kann dann ein Sauerstoffatom an die schwerer oxydablen Verbindungen (R_1) abgeben und so oxydierend wirken[2]):

$$R + O_2 = RO_2. \qquad RO_2 + R_1 = RO + R_1O.$$

Es vertreten diese Peroxyde das Wasserstoffsuperoxyd und spielen dieselbe Rolle. Nach dieser Theorie haben wir nicht „aktivierten" Sauerstoff vor uns, sondern gebundenen, jedoch sehr leicht abspaltbaren Sauerstoff.

Es fragt sich nun, welche Beziehungen die eben geschilderten Fermente zu dieser Peroxydbildung besitzen. Wir können uns vorstellen, daß diese den Sauerstoff an sich reißen und unter Peroxydbildung ein Sauerstoffatom übertragbar machen. In der Tat wird eine solche Wirkung auch vermutet. *A. Bach* und *R. Chodat*[3]) haben diese Annahme auf Grund

---

[1]) *Moritz Traube:* Über die Konstitution des Wasserstoffhyperoxyds. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **10**. 1111. 1886. — Über Sauerstoffmolekularverbindungen. **10**. 1115. 1886. — Zur Lehre von der Autoxydation (langsame Verbrennung reduzierender Körper). Ebenda. **22**. 1496 und 3057. 1889. — Über die bei der freiwilligen Oxydation des Zuckers entstehenden Wasserstoffhyperoxydmengen und über Verbrennung durch Sauerstoff überhaupt. Ebenda. **26**. 1471. 1893. — Über die Konstitution des Wasserstoffhyperoxyds und Ozons. Ebenda. **26**. 1476. 1893.

[2]) *C. Engler* und *W. Wild:* Über die sogenannte „Aktivierung" des Sauerstoffs und über Superoxydbildung. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **30**. 1669. 1897.

[3]) Wir verweisen bezüglich der zahlreichen Arbeiten von *A. Bach* und *R. Chodat* auf ein von den Autoren selbst verfaßtes Sammelreferat: Über den gegenwärtigen Stand der Lehre von den pflanzlichen Oxydationsfermenten. Biochemisches Zentralblatt. **1**. S. 417 und 457. 1903. — Vgl. ferner *A. Bach:* Zur Kenntnis der Katalase. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **38**. 1878. 1905; Über die Wirkungsweise der Peroxydase bei der Reaktion zwischen Hydroperoxyd und Jodwasserstoffsäure. Ebenda. **37**. 3785. 1904.

ausgedehnter Beobachtungen auch auf experimentellem Wege gestützt. Diese Autoren haben ihre Untersuchungen an Pflanzen ausgeführt. Sie trennen die an den Oxydationsprozessen beteiligten Fermente in drei Gruppen. Einmal finden sich eiweißartige Körper, welche den Sauerstoff, der den Geweben durch das Blut zugeführt wird, in der eben besprochenen Weise unter Peroxydbildung aufnehmen. Von diesen Fermenten, „Oxygenasen“ genannt, läßt sich ein weiteres abtrennen. Dieses hat die Fähigkeit, das Oxydationsvermögen der Peroxyde zu erhöhen. *Bach* und *Chodat* nennen dieses Ferment Peroxydase. Ferner finden sich in jeder Zelle auch Katalasen, welche Wasserstoffsuperoxyd katalytisch unter Sauerstoffentwicklung zersetzen.

Solche katalytisch auf Wasserstoffsuperoxyd wirkende Stoffe sind nicht nur in den pflanzlichen, sondern schon längst auch in den tierischen Geweben aufgefunden worden. *Thénard*[1]) war es schon bekannt, daß das Nieren- und Lungengewebe und Fibrin Wasserstoffsuperoxyd ebenso energisch in Wasser und Sauerstoff zerlegen, wie Platin, Gold und Silber. Auch in der Milch[2]) und im Blute[3]) findet sich eine Wasserstoffsuperoxyd-Katalase. Sie ist offenbar ganz allgemein verbreitet.[4]) Die Bedeutung dieser Katalase ist recht verschieden beurteilt worden. Es ist ihr eine die Entstehung aktiven Sauerstoffs hindernde Rolle zugesprochen worden. Es läßt sich z. B. zeigen, daß Harnsäure und Xanthin durch Wasserstoffsuperoxyd nicht oxydiert werden, wenn eine Katalase zugegen ist. Sie zersetzt Wasserstoffsuperoxd unter Bildung von molekularem Sauerstoff.[5]) Wir haben somit die Katalasen keineswegs als oxydierende Fermente aufzufassen. Sie vermögen auch weder Guajaktinktur an und für sich zu bläuen, noch bei Anwesenheit von Hydroperoxyd. Die Zellen haben in ihnen offenbar ein Mittel, um die Lebhaftigkeit der Oxydationsprozesse herabzusetzen und diese zu regulieren.

Die Wirkung der Oxygenasen schien eine sehr einfache Erklärung durch den Nachweis zu finden, daß sie Aschenbestandteile enthalten, welche an und für sich sauerstoffübertragende Eigenschaften haben. So fand

— Vgl. auch *Bourquelot:* Remarques sur les matières oxydantes que l'on peut rencontrer chez les êtres vivants. Compt. rend. de la soc. biol. **49**. 402. 1897. — Ferner *F. Batelli* und *L. Stern:* Die „Philokatalase“ und Antikatalase in den tierischen Geweben. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **140**. 1197. 1905 und: Untersuchungen über die Wirkung der Philokatalase. Ebenda. **140**. 1352. 1905. — Der Aktivator der Philokatalase in den tierischen Geweben. Ebenda. **141**. 139. 1905.

1) *Thénard:* Ann. chim. et physiol. (2.) **11**. 85. 1819.

2) *P. Raudnitz:* Über sogenannte Fermentreaktionen der Milch. Zentralbl. f. Physiol. **12**. 790. 1899 und: Beiträge zur Kenntnis der oxydativen Fermente und der Superoxydasen. Zeitschr. f. Biolog. **42**. 91. 1901.

3) *George Senter:* Das Wasserstoffsuperoxyd zersetzende Enzym des Blutes. Zeitschrift f. physikal. Chemie. Bd. **44**. 257. 1903 und **51**. 673. 1895. — Proceed. of the Royal Soc. **74**. 201. 1904.

4) *O. Loew:* Eine Bemerkung über Katalasen. Zeitschr. f. Biol. **43**. 256. 1902.

5) *Philip Shaffer:* Einige Beobachtungen über die Katalase. American Journal of Physiol. **14**. 299. 1905.

Bertrand[1]) Mangan in der Lakkase, und zwar 2·5%. Mangansalze sind nun sehr wirksame Sauerstoffüberträger. In anderen Oxydasen ist Eisen nachgewiesen worden. *Bertrand* führt folgenden Versuch an. Er verglich 0·1 *g* Enzym in 50 *cm*³ Hydrochinonlösung in seiner Wirkung einmal mit Mangan allein und dann mit Mangansalz + Enzym und erhielt folgende Werte:

Mit Mangan allein . . . . . . 0·3 *cm*³ Sauerstoff absorbiert
„ Lakkase aus Luzerne allein 0·2 „ „ „
„ Lakkase + Mangansalz . . 6·3 „ „ „ .

Diese anorganischen Bestandteile sollen mit Eiweiß zusammen dissoziierbare Metallverbindungen bilden. Das Metall würde die Sauerstoffübertragung übernehmen, und zwar ganz in derselben Weise, wie wir das für die Oxydation des Zuckers in alkalischer Lösung durch Kupferoxyd geschildert haben. Man müßte sich vorstellen, daß das Mangan in Form von Manganoxydul vorhanden ist, welches das eine Sauerstoffatom des Sauerstoffs der Gewebe unter Bildung von Mangandioxyd bindet, während das andere Sauerstoffatom auf den oxydablen Körper übertragen wird. Das entstandene Mangandioxyd könnte dann unter Sauerstoffentwicklung unter Bildung von Manganoxydul zerfallen, und zwar würde die Sauerstoffabspaltung dem eigentlichen Ferment, der Oxydase, an die das Mangansalz gebunden ist, zukommen. Diese Anschauungen sind jedoch durch den Befund von *Chodat* und *Bach*, daß aus verschiedenen Pflanzen dargestellte manganhaltige Oxydasen bei Abwesenheit von Peroxydasen keine oxydierende Wirkung ausübten, sehr unwahrscheinlich geworden. Die Peroxydasen selbst haben die Funktion, die Oxygenase, welche in der großen Verdünnung, in der sie in den Gewebssäften und Zellen enthalten ist, offenbar ihren Sauerstoff aus der Peroxydbindung nicht leicht abgeben kann, zu aktivieren. Man kann die Wirkung der Peroxydase in Parallele setzen mit der Zersetzung von Hydroperoxyd durch Ferrosalze.

Mit Hilfe dieser Vorstellungen können wir uns wohl denken, daß die Zelle nicht nur den hydrolytischen Abbau durch Fermente genau regulieren kann, sondern auch die Oxydation. Sie ist direkt abhängig von der Bildung der Peroxydase. Nun sind die Beobachtungen, welche zur Annahme dieser Prozesse führten, in erster Linie an Pflanzen gemacht worden. Es ist jedoch kaum daran zu zweifeln, daß die tierische Zelle ihre Oxydationen in ähnlicher Weise vollzieht wie die Pflanzenzelle. Wir müssen ausdrücklich hervorheben, daß die besprochenen Ansichten einstweilen durchaus als Hypothesen zu betrachten sind. Es darf nicht außer acht gelassen werden, daß alle Versuche über Oxydasenwirkung nur mit relativ leicht oxydablen Verbindungen angestellt worden sind. Nach wie vor bleibt die Verbrennung der wichtigsten Nahrungsstoffe, der Eiweißstoffe, Fette und Kohlehydrate, in großes Dunkel gehüllt. Wir wissen nicht genau, an welcher Stelle der

[1]) *G. Bertrand:* Sur l'intervention du manganèse dans les oxydations provoquées par la laccase. Sur l'action oxydante des sels manganeux et sur la constitution chimique des oxydases. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **124**. 1032. 1055. 1897.

oxydative Abbau einsetzt. Es wird uns aus diesen Betrachtungen vor allem klar, daß der Stoffwechsel in den Zellen ein unendlich komplizierter ist, und daß mit der Feststellung der Sauerstoffaufnahme und der Kohlensäureabgabe durch die Lungen herzlich wenig über diesen ausgesagt wird. Wir lernen auch verstehen, an wie vielen Punkten Störungen im Mechanismus der Zellumsetzungen eintreten und wie mannigfaltig diese sein können.

Überblicken wir das, was wir aus unseren Kenntnissen über den Abbau und die Verbrennung der einzelnen Nahrungsstoffe im tierischen Organismus wissen, dann dürfen wir mit Sicherheit als erste Einleitung der gesamten Umsetzungen einen hydrolytischen Abbau annehmen. Zuerst werden die Nahrungsstoffe gespalten. Nach allem, was wir wissen, entstehen hierbei aus Eiweiß Aminosäuren, aus Glykogen Traubenzuckermoleküle und aus Fett Glyzerin und Fettsäuren. Ganz analog müssen wir uns auch die Einleitung der Verbrennung der übrigen, im Stoffwechsel des Organismus eine Rolle spielenden Stoffe vorstellen. Wir wissen, daß die Nukleïne in Eiweiß und Nukleïnsäuren zerfallen, und diese wieder in ihre einzelnen Bestandteile. Es entstehen Purinkörper, welche nach unseren Kenntnissen[1]) zunächst desamidiert werden und nun zur Oxydation vorbereitet sind. Hier können wir sehr genau den Moment feststellen, in dem der Sauerstoff angreifen kann. Auch das Lecithin wird in seine einzelnen Bestandteile zerlegt. Kurz und gut, in den Geweben vollziehen sich im intermediären Stoffwechsel zunächst ganz entsprechende Prozesse wie im Darmkanal. Dort hat der Abbau den Zweck, dem Organismus das körperfremde Nahrungsmaterial in einer Form zu bieten, in der seine Gewebe es assimilieren und körpereigen machen können. Hier stellt die Hydrolyse die Vorbereitung zur Verbrennung dar. Der Umstand, daß der Sauerstoff als solcher oder in irgend einer Form („aktiviert“) die unveränderten Gewebsnahrungsstoffe, das Brennmaterial nicht direkt entzünden kann, ermöglicht es der Zelle, ihren Bedarf an Energie in recht weiten Grenzen unabhängig von äußeren Bedingungen zu vollziehen. Die Zelle vermag auch jederzeit einzelne Spaltstücke zu neuem Aufbau zu verwenden, andere weniger wertvolle zu verbrennen. Sie kann ihren ganzen Haushalt den eigenen Bedürfnissen anpassen. Der Abbau kann offenbar auch nach verschiedenen Richtungen erfolgen, wie wir es beim Zucker sehr wahrscheinlich gemacht haben. Erst im gegebenen Momente setzt die Oxydation ein. Hier ist wieder sehr bemerkenswert, daß, soviel wir wissen, auch hier spezifische Wirkungen zutage treten. Nicht jede Oxydase oxydiert Tyrosin! Hier drängen sich nun bestimmte Zweifel auf, ob überhaupt die Oxydation in der eben geschilderten Weise stattfindet, d. h., ob der z. B. von der aktivierten Oxygenase abgegebene Sauerstoff nun wirklich die schwer oxydablen Spaltprodukte ohne weiteres angreift und verbrennt. Wir haben deshalb Bedenken gegen eine solche Annahme, weil uns viele Verbindungen bekannt sind, welche nur in der einen optischen Isomeren oxydiert werden, nicht aber in der anderen. Wir haben bereits auf das Verhalten der Aminosäuren

[1]) Vgl. Vorlesung XIII, S. 318.

hingewiesen. Verabreicht man einem Kaninchen 10 *g* Leucin per os, so wird im wesentlichen nur l-Leucin verbrannt, das d-Leucin, das im Eiweiß nicht enthalten ist, wird ausgeschieden.[1]) Wir kennen zahlreiche ähnliche Fälle. Es sei nur auf die an Kohlehydraten gemachten Beobachtungen hingewiesen. *C. Neuberg* und *J. Wohlgemuth*[2]) injizierten Kaninchen d, l- und ld-Arabinose und fanden, daß von der l-Arabinose 7·1%, von der d-Arabinose 36·0% und von der dl-Arabinose 31·7% dl-Arabinose + 9·6% d-Arabinose ausgeschieden wurden. Der Rest war verbrannt worden. Andrerseits fand *A. Brion*[3]), daß von Links- und Mesoweinsäure 93·6—97·3% oxydiert werden, von Traubensäure nur 58·1—75·3% und von der Rechtsweinsäure 70·7—74·4%. Wir werden später näher auf diese Befunde eingehen. Sie seien hier nur angeführt als Beweis, daß die Oxydationsprozesse in den tierischen Geweben in keinem Falle als direkte zu betrachten sind, d. h. auch die Spaltprodukte als solche, die Aminosäuren, der Traubenzucker und die Fettsäuren sind an und für sich nicht oxydationsfähig unter den in den Zellen vorhandenen Bedingungen, es sei denn, man nehme an, daß z. B. d-Leucin nicht in den Zellstoffwechsel eintritt, und deshalb nicht mit Sauerstoffüberträgern in Berührung kommt. Diese Annahme entbehrt vorläufig jeder Stütze. Andrerseits wissen wir, daß der Muskelzelle des Diabetikers fortwährend Traubenzucker geboten wird. Sie verbrennt nach wie vor Eiweiß und Fett resp. deren Abbauprodukte. Einzig und allein den Traubenzucker läßt sie unberührt. Es fehlt ihr der Schlüssel, um sich die in ihm aufgespeicherte Energie zu erschließen. Nun könnte man sich gewiß mit der Annahme behelfen, daß die Oxydase, welche dem Traubenzucker Sauerstoff liefert, d. h. auf ihn überträgt, dem Diabetiker fehlt. Der Nachweis, daß der Diabetiker den „Traubenzucker“ sofort glatt verbrennt, wenn ihm dieser in wenn auch nur leicht oxydierter Form verabreicht wird, spricht ja nicht unbedingt dafür, daß das Traubenzuckermolekül vor seiner völligen Verbrennung in irgend einer Weise gelockert sein muß. Es ist ja denkbar, daß die einem Diabetiker eingeführte Glukuronsäure und Zuckersäure[4]) an ganz anderen Stellen des Organismus verbrennt und von der Muskelzelle gar nicht zu ihrer Arbeit verwendet wird. Immerhin deuten diese Erfahrungen darauf hin, daß auch die einfachen Spaltprodukte unserer

---

[1]) *J. Wohlgemuth:* Über das Verhalten stereoisomerer Substanzen im tierischen Organismus. Die inaktiven Monoaminosäuren. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **38**. 2064. 1905. — Vgl. auch *A. Schittenhelm* und *A. Katzenstein:* Verfütterung von i-Alanin am normalen Hunde. Zeitschr. f. experim. Path. und Ther. **2**. 560. 1906 und *Emil Abderhalden* und *F. Samuely:* Der Abbau des Leucins und Leucylleucins im Organismus des Hundes. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **47**. 346. 1906.

[2]) *C. Neuberg* und *J. Wohlgemuth:* Über das Verhalten der drei Arabinosen im Tierkörper. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **34**. 1745. 1901 und Zeitschrift f. physiol. Chemie. **35**. 41. 1902. — Über das Verhalten stereoisomerer Substanzen im Tierkörper. Über das Schicksal der drei Mannosen im Kaninchenleibe. Ebenda. **37**. 530. 1903.

[3]) *A. Brion:* Über die Oxydation der stereoisomeren Weinsäuren im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **25**. 283. 1898.

[4]) Vgl. Vorlesung XIII, S. 318.

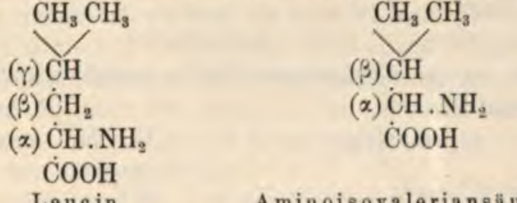
Nahrungsstoffe als solche nicht unmittelbar zur Oxydation geeignet sind. Es muß noch ein weiteres Stück am Molekül heruntergebrochen werden, ehe der Sauerstoff wirksam werden kann. Einen Fingerzeig nach dieser Richtung bieten die schon erwähnten Untersuchungen *Schittenhelms*. Guanin, ein Spaltstück der Nukleïnsäuren, wird zunächst in Xanthin übergeführt.

```
    HN—CO                 HN—CO                 HN—CO
     |  |                  |  |                  |  |
NH₂.C  C—NH              CO C—NH               CO C—NH
    ‖  ‖  >CH   ——→       |  ‖  >CH   ——→       |  ‖  >CO
    N—C—N                HN—C—N                HN—C—NH
   Guanin                 Xanthin               Harnsäure.
```

Diese Umwandlung erfolgt unter Ammoniakabspaltung, d. h. ein hydrolytisch wirkendes Ferment tritt in Tätigkeit. Erst jetzt tritt die Oxydation in Funktion. Es entsteht Harnsäure. Erst diese wird durch ein weiteres Ferment in noch unbekannter Weise abgebaut. Wir sehen hier eine ganze Kette verschiedenartiger Prozesse wirksam, um einen relativ einfach aufgebauten Stoff, eine Purinbase, völlig zu zerstören.

In ganz ähnlicher Weise, wie die Umwandlung der Purine, müssen wir uns auch den Abbau der Aminosäuren vorstellen. Auch hier wird offenbar zunächst die NH_2-Gruppe durch ein hydrolytisches Enzym losgelöst, und erst jetzt erfolgt die Verbrennung.

Daß wir uns mit dieser Vorstellung der Wirklichkeit sehr nähern, das beweisen die neuerdings von *Embden, Salomon* und *Schmidt*[1]) ausgeführten Untersuchungen. Sie leiteten durch die Leber eines eben getöteten Hundes Blut, dem sie verschiedene Aminosäuren zusetzten, und fanden, daß z. B. der Zusatz von Leucin eine beträchtliche Steigerung des Azetongehaltes der Durchströmungsflüssigkeit hervorrief. Kurz vorher war durch Versuche von *Embden* und *Kalberlah*[2]) festgestellt worden, daß die Leber normalerweise Azeton bildet. Nun liefern nicht alle Aminosäuren Azeton. So ist z. B. Aminovaleriansäure kein Azetonbildner, obgleich, wie die folgenden Formeln zeigen, zwischen diesen beiden Aminosäuren sehr nahe Beziehungen zu bestehen scheinen:



Leucin. Aminoisovaleriansäure.

Vielleicht gibt uns dieses verschiedene Verhalten der genannten beiden Aminosäuren einen Fingerzeig über die Art und Weise, in welcher wenigstens ein Teil der Eiweißabbauprodukte in den Geweben zerfällt.

[1]) *G. Embden, H. Salomon* und *Fr. Schmidt:* Über Azetonbildung in der Leber. Quellen des Azetons. *Hofmeisters* Beiträge. 8. Heft 3./4. 1906.

[2]) *G. Embden* und *F. Kalberlah:* Über Azetonbildung in der Leber. *Hofmeisters* Beiträge. 8. Heft 3./4. 1906.

Embden erinnert an die Beobachtung von *Knoop*[1]), daß aromatische Fettsäuren im Tierkörper zunächst in der Art abgebaut werden, daß in der Seitenkette zwischen dem α- und β-Kohlenstoffatom eine Spaltung eintritt. So wird z. B. γ-Phenylbuttersäure in Phenylessigsäure übergeführt. Diese erscheint dann als Phenazetursäure im Harn. Es ist nun wohl möglich, daß der Abbau der aliphatischen Fettsäuren in gleicher Weise einsetzt. Wir hätten uns im vorliegenden Falle vorzustellen, daß Leucin und die Aminovaleriansäure zunächst desamidiert werden. Aus ersterem erhalten wir die Isobutylessigsäure und aus letzterer die Isovaleriansäure. Als weitere Abbaustufe geht durch Abspaltung des Karboxyls und Oxydation aus der Isobutylessigsäure Isovaleriansäure und aus der Isovaleriansäure Isobuttersäure hervor. Hier würde nun die Spaltung zwischen dem α- und β-C-Atom einsetzen. Ist diese Vorstellung in ihren Grundzügen richtig, dann müssen wir erwarten, daß die Isobutylessigsäure selbst kein Azetonbildner ist, wohl aber die Isovaleriansäure, wie die folgenden Formeln zeigen:

Isobutylessigsäure	Isovaleriansäure	Azeton
$CH_3\ CH_3$	$CH_3\ CH_3$	$CH_3\ CH_3$
$\diagdown\diagup$	$\diagdown\diagup$	$\diagdown\diagup$
CH } Isobuttersäure	$(\beta)\,CH$	CO
$(\beta)\,CH_2$ } Isobuttersäure	———	
———	$(\alpha)\,CH_2$	
$(\alpha)\,CH_2$	$COOH$	
$COOH$		

Das direkte Experiment bestätigte diese Voraussetzung und bewies auch, daß die nach dieser Annahme aus Isobutylessigsäure entstehende Isobuttersäure kein Azetonbildner ist. Der Abbau des Leucins würde somit folgende Stufen einschlagen:

Leucin		Isovaleriansäure		Azeton.
$CH_3\ CH_3$		$CH_3\ CH_3$		$CH_3\ CH_3$
$\diagdown\diagup$		$\diagdown\diagup$		$\diagdown\diagup$
CH		CH		CO
CH_2	$\longrightarrow$	CH_2	$\longrightarrow$	
$CH\ (NH_2)$		$COOH$		
·········				
$COOH$				

An Stelle der Isovaleriansäure können natürlich auch Isovaleraldehyd oder Isoamylalkohol:

Isovaleraldehyd	Isoamylalkohol
$CH_3\ CH_3$	$CH_3\ CH_3$
$\diagdown\diagup$	$\diagdown\diagup$
CH	CH
CH_2	CH_2
CHO	$CH_2\,OH$

auftreten.

[1]) *Fr. Knoop:* Der Abbau aromatischer Fettsäuren im Tierkörper. Habil.-Schrift, Freiburg i. B. 1904.

Wir sind absichtlich auf diese Vorstellungen, die ja zum größten Teil immer noch als Hypothesen aufzufassen sind, eingegangen, weil wir gegenüber der allgemeinen, einfachen Vorstellung der Verbrennung im tierischen Gewebe die Kompliziertheit dieses Prozesses hervorheben möchten. Viele Beobachtungen sprechen für die entwickelte Auffassung des Abbaues der Aminosäuren. Wir erinnern an den Abbau des Tyrosins und des Phenylalanins. Andrerseits muß hervorgehoben werden, daß es vorläufig nicht ganz verständlich ist, weshalb der tierische Organismus aus Leucin eine Karboxylgruppe abspaltet und aus der Isobutylessigsäure nicht. Hier scheint uns eine innige Beziehung zur Harnstoffbildung zum Ausdruck zu kommen. Die NH_2- und CO-Gruppe verlassen gemeinsam das Molekül der Aminosäure. Mit dem Nachweis der Azetonbildung aus Eiweißspaltprodukten erhalten wir zum erstenmal einen klaren Einblick in die Verwendung der stickstofffreien Kohlenstoffketten bestimmter Aminosäuren. Wir lernen hier die Entstehung von Azeton als einen ganz normalen Vorgang, als ein intermediäres Zwischenprodukt im Abbau des Leucins kennen. Eine Quelle des Azetons ist somit festgestellt. Vielleicht setzen an dieser Stufe des Abbaus der Aminosäuren und speziell des Leucins die Beziehungen zu den Kohlehydraten und den Fettstoffen ein.

Wie der der Oxydation vorausgehende Abbau des Traubenzuckers vor sich geht, ist uns vorläufig unklar. Für die Fettsäuren sind wir berechtigt, anzunehmen, daß der Oxydation, wie schon angeführt, eine Spaltung zwischen dem α- und β-C-Atom vorausgeht. Nach allem zu schließen, tritt im allgemeinen der Sauerstoff erst bei verhältnismäßig sehr niedrigen Spaltprodukten in seine Tätigkeit. Unter diesen Voraussetzungen können wir uns wenigstens ein Bild der Oxydationsvorgänge machen, das mit den Erfahrungstatsachen im Einklang steht. Die Zelle bereitet die Substanzen zur Verbrennung vor, und zwar in dem Maße, in dem sie deren Spannkräfte bedarf. Sie kann d-Leucin z. B. nicht verbrennen, weil ihr das Ferment fehlt, das diese Verbindung soweit abbauen könnte, um sie dem Sauerstoff zugänglich zu machen. Die Zelle arbeitet stufenweise. In jedem Momente kann der Abbau eingestellt und das entstandene Produkt zu neuen Synthesen verwertet werden. Sie zerstört nicht plötzlich. Wir dürfen die Oxydation im tierischen Organismus nicht einem „Brande" vergleichen. Alles ist bis auf die feinsten Details geregelt. Spaltung und Oxydation wechseln ab, und so kann die Zelle die ihr gebotene Energie von Stufe zu Stufe ausnutzen, und nur so ist es möglich, daß die Wärmeregulation eine so äußerst fein eingestellte ist.

Die Schwierigkeiten, die sich der Erklärung der tierischen und auch der pflanzlichen Oxydationen entgegenstellen, haben zu mancherlei Hypothesen geführt, welche sich darauf stützen, daß die schwer oxydablen Stoffe durch irgend welche Funktionen des Protoplasmas zur direkten Aufnahme von Sauerstoff befähigt werden sollen. Diese Erklärungsversuche entbehren völlig einer direkten experimentellen Grundlage. Sie eilen unseren Kenntnissen des Zellinhaltes und vor allem des Zustandes des Zellproto-

plasmas weit voraus. Sie sind aus diesem Grunde vorläufig einer experimentellen Prüfung gar nicht zugänglich. *O. Loew*[1]) führt die Oxydation auf die labile Beschaffenheit des Protoplasmaeiweiß zurück. Es soll die lebhafte Bewegung der Atome innerhalb des aktiven Eiweißmoleküls auf den Sauerstoff und die zu oxydierende Substanz übertragen werden. Hierdurch erfolgt Lockerung des Moleküls, und damit ist dem Sauerstoff eine Angriffsstelle gegeben. Wir wollen an dieser Stelle auf weitere ähnliche Vorstellungen nicht eingehen. Es genügt hier festzustellen, daß wir mit derartigen Spekulationen einstweilen wenig anfangen können, weil wir über die Chemie des Protoplasmas so gut wie gar nichts Näheres wissen.

Der Sauerstoff hat, wie wir bereits betont haben, nicht nur die Funktion, dem Organismus die in den Spaltprodukten der Nahrungsstoffe vorhandene Energie zu erschließen, er hat auch die Aufgabe, die Zellen vor mancherlei Schädigungen zu bewahren. Es ist überhaupt unrichtig anzunehmen, daß der Sauerstoff, wenn er einmal zur Wirkung kommt, die von ihm angegriffenen Verbindungen bis zu den Endprodukten verbrennt. Wir wissen, daß der Sauerstoff in vielen Fällen eine nur teilweise Oxydation herbeiführt, d. h. wir kennen auch einen stufenweisen oxydativen Abbau. Auch diese Tatsache schließt jede einfache Erklärung der tierischen und pflanzlichen Oxydationen aus. Die Zelle muß in jedem einzelnen Falle ganz offenbar auch den Grad der Oxydation bestimmen können. Mit der Aktivierung des Sauerstoffs resp. der Übertragung durch Vermittlung einer peroxydartigen Verbindung ist der Verlauf der Oxydation in den Geweben noch keineswegs erklärt. Gerade so gut, wie der Chemiker es in der Hand hat, durch Auswahl der Oxydationsmittel und der Bedingungen, unter denen er die Oxydation erfolgen läßt, den Grad der Oxydation genau abzustufen, muß auch die Zelle fähig sein, je nach ihren Bedürfnissen die oxydativen Eingriffe zu regulieren. Besonders instruktive Beispiele dieser Art gibt uns die Betrachtung des Verhaltens verschiedener körperfremder, den Zellen schädlicher Verbindungen, vor deren Wirkung der Organismus, wie wir wiederholt betont haben, sich in der mannigfachsten Weise schützt. Wir haben bereits gesehen, daß der Kaninchenorganismus Oxalsäure glatt verbrennt.[2]) *Rudolf Cohn*[3]) hat ferner gezeigt, daß Methylchinoline meist vollständig oxydiert werden, ebenso o-Nitrobenzaldehyd.[4]) Der tierische Organismus treibt die Zerstörung, wie schon gesagt, nicht in allen Fällen so weit. So wird z. B. Santonin[5]), $C_{15}H_{18}O_3$, unter Sauerstoffaufnahme in Oxysantonin, $C_{15}H_{18}O_4$,

---

[1]) *Oskar Loew:* Spielt Wasserstoffsuperoxyd eine Rolle in der lebenden Zelle? Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **35.** 2487. 1902. — Vgl. auch: Die chemische Energie der lebenden Zellen. E. Wolff, München 1899.

[2]) *Autenrieth* und *Barth:* l. c.

[3]) *Rudolf Cohn:* Über das Verhalten einiger Chinolinderivate im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **20.** 210. 1895.

[4]) *Rudolf Cohn:* Über das Auftreten azetylierter Verbindungen nach Darreichung von Aldehyden. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **17.** 274. 1893.

[5]) *M. Jaffé:* Über Oxysantonine und ihre Entstehung im Tierkörper nach Darreichung von Santonin. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **22.** 538. 1896/97.

übergeführt. Der tierische Organismus bereitet eine große Zahl derartiger Verbindungen durch Oxydationsprozesse zur Kuppelung mit bestimmten Stoffen vor. Wir sind diesen bereits begegnet. Es sind dies die Schwefelsäure, das Glykokoll, die Glukuronsäure und der Harnstoff. Die beiden ersten und die letztere Verbindung entstammen dem Eiweiß, die Glukuronsäure entsteht aus Kohlehydraten. Die Schwefelsäure kuppelt sich mit einer großen Zahl von Verbindungen phenolartiger Natur. In den Organismus eingeführtes Phenol verläßt ihn als phenylschwefelsaures Kali [1]):

$$C_6H_5OH + HO.SO_3K = C_6H_5.O.SO_5K + H_2O.$$

In diesem zuerst entdeckten, einfachsten Falle, geht die Kuppelung direkt vor sich. Es kann jedoch das Phenol vorher eine Oxydation erleiden. Es wird in Hydrochinon verwandelt und dann an Schwefelsäure gebunden. [2])

$$OH.C_6H_5 + O = HO.C_6H_4.OH.$$
$$OH.C_6H_4.OH + HO.SO_3K = HO.C_6H_4.O.SO_3K + H_2O.$$

In diesem Falle können wir uns den Wert der Oxydation nicht recht vorstellen, weil der Organismus das Phenol selbst ebenso leicht kuppelt. In anderen Fällen muß die Zelle den Giftstoff erst oxydieren, um seine Bindung an Schwefelsäure zu ermöglichen. So wissen wir, daß Benzol zunächst in Phenol [3]) übergeführt wird. Indol wird zu Indoxyl, Skatol zu Skatoxyl oxydiert. [4]) Azetanilid erscheint als p-Amidophenol, als p-Azetylamidophenol und als Anhydrid der Oxyphenylkarbaminsäure zum Teil gepaart an Schwefelsäure, zum Teil an Glukuronsäure im Harn wieder. [5]) Um aus der Gruppe der Glykokollkuppelungen ein Beispiel anzuführen, sei erwähnt, daß Xylol in Toluylsäure [6]) übergeführt wird:

$$CH_3.C_6H_4.CH_3 + 3O = CH_3.C_6H_4.COOH + H_2O.$$

Mesitylen geht in Mesitylensäure [7]) über und Cymol wird zu Kuminsäure [8]) oxydiert.

---

[1]) *E. Baumann* und *E. Herter:* Über die Synthese von Ätherschwefelsäure und das Verhalten einiger aromatischer Substanzen im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **1.** 244. 1877/78.

[2]) *E. Baumann* und *C. Preusse:* Zur Kenntnis der Oxydationen und Synthesen im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **3.** 156. 1879.

[3]) *Schultzen, Naunyn* und *Munk: Du Bois'* Archiv. **1876.** 340 und *I. Munk:* Zur Kenntnis der phenolbildenden Substanzen im Harn. *Pflügers* Archiv. **12.** 142. (148.) 1876.

[4]) *E. Baumann* und *L. Brieger:* Über Indoxylschwefelsäure, das Indikan des Harns. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **3**. 254. 1879.

[5]) *M. Jaffé* und *Paul Hilbert:* Über Azetanilid und Azettoluid und ihr Verhalten im tierischen Stoffwechsel. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **12**. 295. 1888. — *K. A. H. Mörner:* Stoffwechselprodukte des Azetanilids im menschlichen Körper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **13**. 12. 1889.

[6]) *Schultzen* und *Naunyn: Du Bois'* Archiv. **1876.** 353.

[7]) *M. Nencki:* Über das Verhalten einiger aromatischer Verbindungen im Tierkörper. Archiv f. experiment. Path. und Pharmak. **1**. 420. 1873. Diese Arbeit bildet die Fortsetzung der Inaug.-Dissert. *M. v. Nenckis.* Berlin 1870 und Arch. f. (Anat. u.) Physiologie. **1870.** 399.

[8]) *M. Nencki* und *E. Ziegler:* Die Oxydation des Kampfercymols im Tierkörper. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **5**. 749. 1872.

Auch zur Kuppelung mit Glukuronsäure bereitet die Zelle die Giftstoffe in der mannigfaltigsten Weise vor. So oxydiert sie z. B. o-Nitrotoluol zu Nitrobenzylalkohol und paart diese Verbindung mit Glukuronsäure.[1]

$$NO_2 . C_6H_4 . CH_3 + O = NO_2 . C_6H_4 . CH_2OH.$$

$$NO_2 . C_6H_4 . CH_2OH + C_6H_{10}O_7 = NO_2 . C_6H_4 . CH_2O . C_6H_9O_6 + H_2O.$$ [2]

Bei allen bisherigen organischen Nahrungsstoffen haben wir hauptsächlich zwei verschiedene Funktionen im Haushalte des tierischen Organismus unterschieden. Einmal dienen sie als Quelle von Energie, und zweitens beteiligen sie sich am Gewebsaufbau. Auch die anorganischen Salze können auf physikalischem Wege sehr wohl Energie entwickeln, ihre Hauptaufgabe ist jedoch die, am Aufbau der Gewebe teilzunehmen, sei es, daß sie in engeren Verband mit organischer Materie treten, sei es, daß sie als unentbehrliche Stoffe des Zellhaushaltes in diesen eintreten und durch ihre Anwesenheit selbst ihre Wirkung entfalten. Vom Sauerstoff haben wir bis jetzt nur eine Funktion kennen gelernt, nämlich die, Energie freizumachen. Es fragt sich nun, ob er nicht auch als solcher im Haushalte der Zelle beteiligt und auch als Baumaterial der Zelle zu betrachten ist. Es sind in der Tat mancherlei Beobachtungen bekannt geworden, welche es wahrscheinlich machen, daß dem Eintritt von Sauerstoff in den Zellinhalt, in das Protoplasma, eine wichtige Rolle bei der Erregbarkeit der Zelle zukommt. Schon *Kühne*[3]) war es bekannt, daß das Protoplasma von Amöben, Myxomyzeten und Zellen aus den Staubfädenhaaren von Tradescantia in reinem Wasserstoff ihre Bewegung und Erregbarkeit verliert und erst bei Sauerstoffzufuhr wieder erlangt. *Max Verworn*[4]) konnte diese Beobachtungen an Rhizopoden des Roten Meeres bestätigen. An Geweben und Zellen höher organisierter Wesen ist ein solcher Nachweis schwer zu erbringen, weil diese viel chemisch gebundenen Sauerstoff enthalten, der es z. B. den Muskeln ermöglicht, lange Zeit unter Kohlensäureproduktion in sauerstofffreier Atmosphäre zu arbeiten.[5]) Läßt man einen Muskel jedoch bis zur völligen Erschöpfung arbeiten, so zeigt

---

[1]) *M. Jaffé:* Zur Kenntnis der synthetischen Vorgänge im Tierorganismus. Zeitschrift f. physiol. Chemie. 2. 47. 1878/79.

[2]) Vgl. bezüglich weiterer Ergebnisse: *Emil Fromm:* Die chemischen Schutzmittel des Tierkörpers bei Vergiftungen. Karl J. Trübner. Straßburg 1903.

[3]) *Kühne:* Untersuchungen über das Protoplasma und die Kontraktilität. Leipzig 1864. — Über die Bedeutung des Sauerstoffes für die vitale Bewegung. II. Mitteilung. Zeitschr. f. Biol. **36**. 425. 1898.

[4]) *Max Verworn:* Die Bewegung der lebendigen Substanz. Eine vergleichend physiologische Untersuchung der Kontraktionserscheinungen. Jena 1892. — Vgl. auch: Die Biogenhypothese. Eine kritisch-experimentelle Studie über die Vorgänge in der lebendigen Substanz. Gustav Fischer. Jena 1903.

[5]) *Kronecker:* Über die Ermüdung und Erholung der quergestreiften Muskeln. Berichte der Ges. der Wissensch. zu Leipzig. Math.-physik. Klasse 1871. — *Joteyko:* La fatigue et la respiration élémentaire du muscle. Paris 1896.

es sich, daß er seine Erregbarkeit erst bei erneuter Zufuhr von Sauerstoff wieder erlangt. Für den Herzmuskel sind ganz gleiche Beziehungen festgestellt. Endlich hat bekanntlich *E. Pflüger*[1]) gezeigt, daß Frösche, welche bei niedriger Temperatur in reinem Stickstoff sich aufhielten und allmählich ihre Erregbarkeit verloren hatten, selbst nach 24stündigem Aufenthalt in dieser Atmosphäre sich wieder erholten, wenn sie in atmosphärische Luft zurückgebracht wurden. Sehr hübsche Versuche nach dieser Richtung verdanken wir *Max Verworn.*[2]) Er verdrängte einem Frosche durch physiologische Kochsalzlösung von 0·6—0·8% das gesamte Blut. Die Kochsalzlösung war sauerstofffrei. Wird nun durch Strychnininjektion die Erregbarkeit der Ganglienzellen des Rückenmarkes bis zum äußersten gesteigert, so arbeiten die Neurone bei dauernder Durchspülung mit sauerstofffreier Kochsalzlösung bis zur völligen Erschöpfung ihres Sauerstoffvorrates. Nach weniger als einer Stunde ist die Reflexerregbarkeit erloschen. Man kann mit den stärksten Reizen keine Reflexwirkung mehr hervorrufen. Wird nun sauerstoffhaltige Kochsalzlösung durchgespült, so erholt sich der Frosch in wenigen Minuten und zeigt wieder die durch Strychnin bewirkte, stark erhöhte Reflexerregbarkeit. Jede Unterbrechung der Durchspülung macht die Ganglienzellen sofort unerregbar. Man kann den Versuch fortwährend wiederholen und immer abwechselnd sauerstofffreie und sauerstoffhaltige Kochsalzlösung durch das Gefäßsystem durchspülen, immer wird Erregungslosigkeit mit Erregbarkeit wechseln. Da bei diesen Versuchen den Ganglienzellen neues Nährmaterial nicht zugeführt wird, so kann man die Sauerstoffwirkung nicht ohne weiteres einfach dadurch erklären, daß man annimmt, daß seine Abwesenheit die völlige Verbrennung der Abbauprodukte verhindert und im Momente des Zutritts von Sauerstoff deren Energie für die Zelle verwertbar wird. Allerdings ist uns über die Arbeit der Ganglienzelle herzlich wenig bekannt. Wir wissen nicht, mit welchem Energieaufwand sie arbeitet. Er kann sehr klein sein. Bedenken wir ferner, daß der Sauerstoff an und für sich nicht imstande ist, selbst Abbauprodukte zu verbrennen, sondern dazu offenbar weitere Eingriffe von Seite der Zelle auf diese erfolgen müssen, ehe der Sauerstoff einen Angriffspunkt findet, so ist nicht mit voller Schärfe ausgeschlossen, daß der Sauerstoff dennoch die Erregbarkeit von neuem entfacht, indem er oxydierend und damit Energie spendend wirkt. Es brauchen nicht bei jedem Versuche alle Spaltprodukte verbrannt zu werden. Die Zelle hat es in der Hand, recht sparsam mit ihrem Brennmaterial umzugehen. Andrerseits ist es auch wohl möglich, daß dem Sauerstoff unter diesen Umständen eine besondere Rolle im Haushalte der Zelle zukommt. Wir

---

[1]) *E. Pflüger:* Über die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen. *Pflügers* Archiv. **10**. 251. 1875.

[2]) *Max Verworn:* Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der nervösen Zentra des Rückenmarkes. Ein Beitrag zur Kenntnis der Lebensvorgänge in den Neuronen. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1900**. Suppl. 152.

können diese Probleme solange nicht mit Erfolg bearbeiten, als uns eine genauere Einsicht in die Oxydationen der Zellen und Gewebe überhaupt fehlt, und solange das „Protoplasma“ als solches für unsere heutigen Begriffe weder chemisch noch physikalisch vollkommen klar gelegt ist. Wir stehen hier vor manchen Rätseln, deren Lösung nach dem jetzigen Stand der Wissenschaft vorläufig unmöglich ist — vorläufig, denn es ist nicht daran zu zweifeln, daß die rasch emporblühende biologische Chemie über kurz oder lang auch in diese verwickelten Prozesse Klarheit bringen wird. Ein Fortschritt der Wisssenschaft ist jedoch nur möglich, wenn scharf und klar erkannt wird, wo die Tatsachen aufhören, und wo die Hypothese anfängt. Nur auf ersteren dürfen wir weiter bauen, letztere dienen nur als Gerüstwerk, das nur dann Wert besitzt, wenn es gelingt, den luftigen Bau des Gedankenfluges Schritt für Schritt durch an Hand von Experimenten erhärteten Tatsachen allmählich zu ersetzen.

Vorlesung XX.

Fermente.[1]

Bei unseren Betrachtungen über die Umwandlungen, denen unsere organischen Nahrungsstoffe im Darmkanal und in den Geweben unterliegen, sind wir fortwährend auf den Begriff Ferment[2]) gestoßen. Wir haben gesehen, daß die Eiweißkörper im Magen der Wirkung der Pepsinsalzsäure und im Darme derjenigen des Trypsins unterliegen, daß ferner die komplizierteren Kohlehydrate bereits im Mund und in viel ausgedehnterem Maße im Darm durch das Ferment Diastase zerlegt, und im Magen und Darm auch die Fette durch die Lipase hydrolysiert werden. Auch im Gewebsstoffwechsel spielen Fermente eine große Rolle. Wir begegnen ihnen überall da, wo Lebensprozesse sich abspielen. Sie sind im Pflanzenreich ebenso weit verbreitet wie im Tierreich. Die Wirkungen der Fermente sind so auffällig, daß sie sehr frühzeitig erkannt wurden. Wohl der zuerst beobachtete derartige Prozeß war die Alkoholgärung. Im Jahre 1785 stellte *Spallanzani*[3]) die eiweißlösende Wirkung des Magensaftes fest und wenige Jahre darauf wurde von *Kirchhoff*[4]) die Beobachtung gemacht, daß frischer Kleber Stärke verzuckert. *Liebig* und *Wöhler*[5]) gelang die Auffindung des Emulsins, das Amygdalin spaltet, und *Bussy* der Nachweis des Myrosins. Wenn wir noch die Entdeckung der Oxydasen durch *Schönbein* und die Darstellung des Hefe-Invertins, dessen Wirkung

[1]) Um Mißverständnissen vorzubeugen, verwenden wir ausschließlich den Namen Ferment. Mit dem Ausdruck Enzym ist oft der Begriff Zellferment zum Unterschied von den ungeformten Fermenten verknüpft worden. Wie unsere Ausführungen zeigen werden, liegt kein Grund vor, diese Zweiteilung in irgend welcher Form zum Ausdruck zu bringen.

[2]) Zur Orientierung über die Fermente und ihre Wirkungen sei auf die Sammelwerke von: *J. Reynolds Green:* Die Enzyme. Übersetzt von Wilhelm Windisch. Paul Parey. Berlin 1901 und *Carl Oppenheimer:* Die Fermente und ihre Wirkungen. F. C. W. Vogel. Leipzig 1903 hingewiesen.

[3]) *Lazz. Spallanzani:* Versuche über das Verdauungsgeschäft. Leipzig 1785.

[4]) *C. Kirchhoff: Schweiggers* Journal. **14**. 389. 1815 und *Dubrunfaut*: Mémoires sur la saccharification. Soc. Agricult. Paris 1823.

[5]) *Wöhler* und *J. Liebig: Poggendorffs* Ann. **41**. 345. 1837.

auf Rohrzucker schon *Mitscherlich* bekannt war, durch *Berthelot* anführen, so haben wir die wichtigsten bis gegen Ende des neunzehnten Jahrhunderts bekannten Fermentwirkungen aufgezählt. Erst die letzten Jahrzehnte haben uns die Kenntnis einer Fülle von verschiedenartigen Fermenten vermittelt.

Bevor wir auf Erörterungen über die Natur der Fermente und ihre Wirkungen eintreten, müssen wir zum vorneherein betonen, daß es bis heute nicht gelungen ist, die Fermente als solche als chemische Individuen zu charakterisieren. Wir wissen vorläufig nichts Sicheres über ihren Aufbau, ja wir wissen nicht einmal, zu welchen Verbindungen sie hinzugehören oder aber, ob sie vielleicht eine Gruppe für sich bilden. Man hat von jeher das Bestreben gehabt, die Fermente zur Klasse der Proteïne zu zählen. Es liegen für eine solche Annahme verschiedene Beweggründe vor. Bis vor wenigen Jahren waren die Eiweißkörper fast ebensowenig nach ihrem Aufbau und ihrer Zusammensetzung bekannt, wie die Fermente selbst, während die Fette und Kohlehydrate nach dieser Richtung bereits recht gut aufgeklärt waren. Nun erscheint es uns nach unseren Kenntnissen der Zusammensetzung der letzteren Verbindungen wenig wahrscheinlich, daß die Fermente in diese beiden Klassen gehören. Die Proteïne hingegen, mit ihrer komplizierten Struktur und ihren mannigfachen Bausteinen, vermögen in uns viel eher die Vorstellung zu erwecken, daß sie all die mannigfaltigen und so fein abgestimmten Funktionen der Fermente übernehmen können. Wir sind jedoch vorläufig außerstande, aus unseren Kenntnissen der Proteïne heraus Schlüsse auf die Struktur der Fermente zu ziehen. Für ihre Eiweißnatur wird auch oft ins Feld geführt, daß die „reinen" Fermente die Reaktionen auf Eiweiß geben. Leider ist es bis jetzt in keinem einzigen Falle gelungen, ein Ferment in reinem Zustande zu isolieren. Es fehlen uns vor der Hand alle Kriterien der Reinheit. Allerdings haben *Pekelharing*[1]) und *M. Nencki* und *N. Sieber*[2]) sich bemüht, das Magenpepsin „rein" zu gewinnen, und ersterer glaubt in der Tat ein reines Produkt dargestellt zu haben. Solange wir jedoch keine Anhaltspunkte über den Aufbau der Fermente haben, sind alle Diskussionen über die Natur der Fermente von geringem Werte. Man würde der ganzen Forschung vorausgreifen, wenn man die Fermente einer einzigen Gruppe von Verbindungen zurechnen wollte. Es ist möglich, daß auch die Kohlehydrate und Fette an ihrem Aufbau beteiligt sind. Einstweilen können wir aus dem Vorhandensein dieser oder jener Verbindungen in keinem Falle schließen, daß diese nun wirklich dem Fermente zugehören. Sie können auch einfach mechanisch mitgerissen sein. Unsere Methoden der Darstellung der Fermente sind alle derart, daß eine solche Vermutung sehr wohl gerechtfertigt ist.

Die Fermente sind unmittelbar mit den Lebensprozessen der Zellen verknüpft. Sie sind direkt als deren Sekretionsprodukte aufzufassen. Bis

---

[1]) *C. A. Pekelharing:* Über eine neue Bereitungsweise des Pepsins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 22. 233. 1896/97 und Mitteilungen über Pepsin. Ebenda. 35. 8. 1902.

[2]) *M. Nencki* und *N. Sieber:* Beiträge zur Kenntnis des Magensaftes und der chemischen Zusammensetzung der Enzyme. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **32**. 291. 1901.

vor kurzem hat man die Fermente in zwei scharf getrennte Gruppen geteilt. Man unterschied einmal geformte oder organisierte Fermente und ungeformte. Zu ersteren sind diejenigen zu rechnen, welche nur im Zusammenhang mit der lebenden Zelle selbst wirksam sind, zu letzteren die von der Zelle abgesonderten, wie Diastase, Pepsin, Trypsin etc. A priori ist eine solche Trennung wenig begründet und besonders nicht in dem Sinne, in dem sie angewendet worden ist. Mit der Bezeichnung geformt und ungeformt sollte zunächst zum Ausdruck gebracht werden, daß im ersteren Fall die „Lebenskraft“ der Zelle zur Vermittlung der Funktion des Ferments unbedingt notwendig ist, während die ungeformten Fermente selbständig ihre Wirkung entfalten sollten. Nun kennen wir die Fermente als solche in Wirklichkeit überhaupt nicht. Wir erkennen ihre Anwesenheit nur an ihrer Wirkung. Sie allein entscheidet. Nun ist diese im Prinzip für das geformte und ungeformte Ferment offenbar dieselbe. Die Zelle produziert Fermente, die sie in ihrem engsten Haushalte braucht und solche, die sie aussendet, um ferne von ihr Prozesse zu vollziehen, die ihr direkt oder indirekt zugute kommen. Es wäre willkürlich, den von der Zelle abgetrennten Fermenten andere Kräfte zuzuschreiben, als den im Zellverband verbliebenen. Selbst wenn es nicht gelungen wäre, ein solches Zellferment, d. h. ein geformtes Ferment, aus dem Zellverbande loszutrennen und isoliert zur Wirkung zu bringen, läge kein Grund vor, eine scharfe Grenze zwischen geformten und ungeformten Fermenten zu ziehen. Wir wissen, daß alle Fermente in mehr oder weniger hohem Grade von äußeren Einflüssen abhängig sind. Sie brauchen zu der Entfaltung ihrer Wirkung bestimmte Bedingungen. So liegt für die meisten Fermente ein Optimum ihrer Wirkung bei 35—45°. Sehr wichtig ist auch die Reaktion des Mediums, in der die Reaktion sich vollziehen soll. Pepsin z. B. wirkt in salzsaurer Lösung, Trypsin in neutraler oder schwach alkalischer. Bedenken wir ferner, daß in neuerer Zeit die Produktion der Fermente durch die Zelle und ihre Aktivierung als recht komplizierte, von mancherlei Einflüssen abhängige Prozesse erkannt worden sind, so können wir uns recht wohl vorstellen, weshalb ein an eine bestimmte Wirkungssphäre gebundenes Ferment versagt, wenn es aus dieser herausgerissen wird. Wir wissen einstweilen nicht, wie viele Fermente die einzelne Zelle besitzt. Es ist sehr wohl möglich, daß auch diese Fermente zunächst in der inaktiven Form als Zymogen produziert und von der Zelle nur insoweit aktiviert werden, als sie ihrer bedarf. Es ist auch möglich, daß die einzelnen Zellfermente in ihrer „Arbeit“ in engstem Konnexe stehen, d. h. sich gegenseitig vorarbeiten und sich unterstützen. Wir wissen auch, daß viele Fermente durch die von ihnen erzeugten Abbauprodukte in ihrer Wirkung gehemmt werden. Nun wird in der Zelle selbst eine solche Anhäufung von Spaltprodukten kaum je eintreten. Sie werden in rascher Reihenfolge von anderen Fermenten weiter verarbeitet. Wird ein solches Zellferment zur Entfaltung seiner Wirkung außerhalb der Zelle gezwungen, so kann aus diesem Grunde schon ein rasches Aufhören seiner Tätigkeit bedingt sein.

Mit der Entdeckung von *E. Buchner*[1]), daß es gelingt, aus der Hefe das Ferment, das Zucker in Alkohol und Kohlensäure überführt, zu isolieren und aus dem Zellverbande loszulösen, ist der erste vollgültige Beweis erbracht worden, daß den gleichen Wirkungen der Ferment- und Zelltätigkeit offenbar auch dieselben Agentien zugrunde liegen. Diese wichtige, für die ganze Auffassung der „geformten“ Fermente entscheidende Beobachtung ist auf dem folgendem Wege erhalten worden. *Buchner*[2]) zerrieb ein Kilogramm Hefe mit einem Kilogramm Quarzsand und 2·3 Kilogramm Kieselgur. Er bezweckte damit, die Zellwände der Hefe zu zerstören, um dem Protoplasma den Austritt aus den Zellen zu ermöglichen. Nun wurde die ganze Masse unter einem Drucke von 400—500 Atmosphären ausgepreßt. Der so erhaltene Preßsaft reagierte leicht sauer. Er war schwach opalisierend und eiweißhaltig. Er enthielt das wirksame Prinzip, das Zucker in Alkohol und Kohlensäure spaltet. *Buchner* nennt es Zymase. Sie ist sehr unbeständig. Der filtrierte Preßsaft verliert nach wenigen Tagen seine Wirksamkeit. Bei 40—50° wird die Zymase zerstört. Sie läßt sich trocknen und ist dann haltbarer. Man kann sie auch aus ihrer Lösung mit Alkohol und Äther fällen[3]) und erhält dann ein weißes Pulver, das in Wasser nur teilweise, besser in Glyzerin löslich ist.[4]) Das Glyzerinextrakt ist sehr wirksam. In neuerer Zeit ist es auch gelungen, die Zymase in der Zelle selbst zu erhalten, indem man diese durch Anrühren mit Alkoholäther, resp. Azetonäther abtötet. Die Zymase bleibt wirksam. Man bezeichnet solche lange Zeit haltbare Präparate als Dauerhefen.

Gegen die Identifizierung der Zymase mit den ungeformten Fermenten erhob sich bald ein lebhafter Widerspruch. Vor allem wurde darauf hingewiesen, daß die Zymase im Preßsaft nur kurze Zeit wirksam ist. Man erklärte sich dies durch die Annahme, daß die Zymase als Protoplasmateil aufzufassen ist, der losgelöst vom Zellverbande nur eine kurze Lebensdauer besitzt. Ganz abgesehen von dem Umstande, daß es nun gelungen ist, die Zymase haltbarer zu machen, muß gegen diesen Einwand das hervorgehoben werden, was eben über die Zellfermente und ihre Abhängigkeit von ihrer Umgebung und von den anderen Fermenten usw. gesagt worden ist. Der Preßsaft enthält übrigens nicht nur die Zymase, sondern noch andere Fermente, wovon das eine, die sog. Endotryptase, die Zymase rasch zerstört. Die Zymase ist überhaupt sehr empfindlich gegen proteolytische Fermente. Es ist auch ganz klar, daß die von der Zelle in ihrem Verbande gehaltenen Fermente viel empfindlicher gegen die ihnen gänzlich

[1]) *Eduard Buchner, Hans Buchner* und *Martin Hahn:* Die Zymasegärung. Untersuchungen über den Inhalt der Hefezellen und die biologische Seite des Gärungsproblems. R. Oldenbourg. München und Berlin 1903.

[2]) *R. Albert* und *E. Buchner:* Hefepreßsaft und Fällungsmittel. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. 33. 266. 971. 1900.

[3]) *R. Albert:* Einfacher Versuch zur Veranschaulichung der Zymasewirkung. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. 33. 2775. 1900.

[4]) *R. Albert, E. Buchner* und *R. Rapp:* Herstellung von Dauerhefe. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. 35. 2375. 1902.

ungewohnten Verhältnisse sein werden, als die von der Zelle abgegebenen und gewissermaßen für den Kampf mit den Bedingungen der Außenwelt besser ausgerüsteten Fermente.

Daß übrigens die Gärtätigkeit nicht unbedingt an die lebende Zelle geknüpft ist, ging schon aus einer Beobachtung von *Fiechter*[1]) hervor, der nachwies, daß Blausäure wohl den Lebensprozeß der Hefe völlig aufhebt, nicht aber ohne weiteres die Fermentbildung.

Die Zurückführung der alkoholischen Gärung des Traubenzuckers auf einen Fermentprozeß ist nicht das einzige Beispiel der Erkennung eines „Lebensprozesses" als einen von diesem unabhängigen Vorgang. Indirekt ist selbstverständlich auch die Zymase, wie jedes andere Ferment, ein aus den Lebensprozessen der Zelle hervorgegangenes Produkt. Das Rätsel ihrer Bildung und ihres Wesens ist auch mit ihrer Isolierung geblieben. In neuester Zeit ist es *E. Buchner* und *J. Meisenheimer*[2]) gelungen, aus dem aus Traubenzucker Milchsäure produzierenden Bacillus Delbrücki *(Leichmann)* mit Hilfe der Azetonmethode ein Präparat zu erhalten, das dieselbe Wirkung zeigte wie der Bazillus selbst. Ferner erhielten sie aus Bieressigbakterien ebenfalls mit Hilfe von Azeton Dauerpräparate, welche Alkohol in Essigsäure überführen.

Es existiert übrigens ganz offenbar keine scharfe Grenze zwischen den eigentlichen Zellfermenten und freien, ungeformten Fermenten. Es gibt solche, welche in sehr inniger Beziehung zum Zellinhalte stehen und solche, welche loser in den Zellverband eingefügt sind und sich leichter als z. B. die Zymase von der Zelle isolieren lassen und endlich Fermente, die die Zelle ausscheidet.

Die Sekretion der Drüsenzellen läßt sich histologisch direkt verfolgen, und es ist wohl möglich, daß gewisse direkt sichtbare Veränderungen der Drüsenzellen mit der Fermentbildung zusammenhängen. Besonders eingehend untersucht sind die morphologischen Veränderungen der Zellen der Bauchspeicheldrüse. Während in der ruhenden Drüse die Zellen wenig scharf voneinander abgegrenzt sind, treten im Momente der Tätigkeit scharfe, meist doppelte Grenzlinien auf. Die Zellen und damit auch die Drüsenschläuche verändern ihre Gestalt. Sie erhalten Auswölbungen. In den Zellen selbst sieht man Körnchen, die der Innenzone angehören, nach dem Drüsenlumen hinwandern, kleiner werden und schließlich verschwinden. Sehr eingehend sind auch die Zellveränderungen der Speicheldrüsen, speziell der Parotis, während ihrer Tätigkeit, untersucht worden. Die Zellen nehmen während der Sekretion an Größe ab. Der sonst zackige Kern rundet sich und zeigt sehr deutliche Kernkörperchen. Die in der Ruhe überwiegende helle, homogene Substanz nimmt an Menge ab und die körnige zu. Es ist schwer zu sagen, ob die Drüsenzellen bei der Sekretion Teile ihres Protoplasma abgeben oder aber, was entschieden mehr für sich hat, Produkte

---

[1]) *Fiechter:* Wirkung der Blausäure. Diss. Basel 1875.

[2]) *Eduard Buchner* und *Jakob Meisenheimer:* Enzyme bei Spaltpilzgärungen. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. 36. 634. 1903.

herstellen, die dann in das Sekret übergehen. Es ist wohl möglich, daß die beobachteten Körnchen mit der Fermentbildung in Zusammenhang stehen.

Von größter Bedeutung für die Auffassung der Fermentprozesse ist die Tatsache, daß ein großer Teil der Fermente nicht als solche sezerniert werden, sondern in einer inaktiven Form. Die Aktivierung erfolgt durch einen oft an ganz anderer Stelle erzeugten Stoff, der nicht zu den Fermenten hinzuzugehören braucht, sondern zum Teil eine einfachere Zusammensetzung haben kann. Wir nennen das sezernierte, inaktive Ferment Zymogen (Proferment). So wissen wir, daß das Pepsinzymogen durch Salzsäure und die Trypsinvorstufe durch die Enterokinase aktiviert wird. Es unterliegt keinem Zweifel, daß auch zahlreiche andere Fermente zunächst in inaktiver Form zur Abscheidung gelangen, und zwar sowohl im Tier- wie im Pflanzenorganismus. Die Zelle kann auf diese Weise ihren ganzen Stoffwechsel regulieren. Sie aktiviert das Ferment erst, wenn sie es braucht. Auf welchem Prozesse diese Aktivierung beruht, ist noch völlig rätselhaft. Man kann sich vorstellen, daß das aktivierende Agens das Zymogen aufspaltet, sei es, daß es dieses in kleinere Moleküle auflöst, sei es, daß es z. B. eine anhydrid- oder laktonartige Bindung aufhebt und so diejenigen Gruppen zur Wirkung bringt, welche den Angriff auf den zu spaltenden Stoff eröffnen.

Sind durch die Entdeckung der weiten Verbreitung der Fermentwirkungen und vor allem durch den Nachweis, daß auch Zellfunktionen im engeren Sinne diesen entsprechen, der Biologie ganz neue Bahnen und neue Gesichtspunkte erschlossen worden, so dürfen wir andrerseits niemals außer acht lassen, daß das große Rätsel des Zelllebens geblieben ist. Die lebende Zelle produziert die Fermente, darüber besteht kein Zweifel. An diesem Punkte treffen sich die wichtigsten Fragen der gesamten Biologie. Wir würden eine große Täuschung begehen, wenn wir behaupten wollten, daß mit der Erkenntnis der Fermentreaktionen das Rätsel des Lebens gelöst worden sei. Sie hat allerdings viele früher rätselhafte Prozesse aufgeklärt und uns vor allem den ganzen Stoffwechsel in seinen Umrissen viel klarer zur Darstellung gebracht. Wenn wir aber von der Wirkung der Fermente auf diese selbst zurückkommen, so beginnt für uns sofort das Unbekannte. Die Fermente weisen auf die Zelle und ihren Stoffwechsel nebst ihren Funktionen. Es wäre jedoch ebenso kurzsichtig und hieße die ganze Entwicklung der biologischen Chemie mißverstehen, wenn wir eine Lösung dieser Rätsel für aussichtslos halten wollten und uns mit der Annahme eines undefinierbaren Begriffes „der Lebenskraft" begnügen würden. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die rasch fortschreitende biologische Wissenschaft, sobald der Zeitpunkt gekommen ist, auch die Chemie der Fermente in Angriff nehmen wird. Das Rätselhafte der Fermente wird fallen, sobald wir an Stelle des Begriffes eine chemische Vorstellung zu setzen imstande sind. In dem Bestreben, bauend auf den Ergebnissen der exakten Wissenschaften, die biologischen Vorgänge

mehr und mehr auf deren Gesetze zurückzuführen, dürfen im Interesse der gesamten Wissenschaft in keinem Momente die Grenzen des mit Hilfe exakter Methoden aufgeklärten und des durch bloße Hypothesen gestützten Gebietes verwischt werden. Je klarer wir das Bekannte vom Unbekannten scheiden, um so freier wird unsere weitere Forschung sich entwickeln und um so unabhängiger werden wir die Tatsachen als solche sprechen lassen.

Sehen wir von diesen Gesichtspunkten aus, was wir über das Wesen der Fermentwirkung wissen. Infolge der Unkenntnis der chemischen Natur der Fermente entbehrt jede exakte Forschung über sie eine der wichtigsten Grundlagen, und wir sind deshalb zur Erklärung ihrer Wirkungsart vorläufig auf Hypothesen angewiesen. Ihre Zahl ist eine sehr große. Wir können an dieser Stelle nur diejenigen berücksichtigen, welche mit den experimentellen Tatsachen in Einklang stehen.

Sehen wir zunächst zu, durch was die Fermente als solche charakterisiert sind.

In erster Linie ist auffallend, daß sie selbst sich niemals unter den Endprodukten der Reaktion vorfinden. Sie bleiben unverändert. Kleinste Mengen genügen, um dieselbe Reaktion unzählige Male zu wiederholen. So vermag die Invertase die 200.00fache Menge Rohrzucker zu invertieren [1], das Labferment mindestens 400.000 Teile Kaseïn.

Theoretisch müßte die Wirkung des Fermentes eine unumgrenzte sein. Tatsächlich tritt, wie dies für das Labferment nachgewiesen ist [2], ein Wirksamkeitsverlust desselben ein. Er ist jedoch nicht durch die Reaktion selbst bedingt. Wir wissen ferner, wie wir später noch ausführlicher sehen werden, daß die Fermente ganz spezifisch wirken, d. h. daß z. B. das Trypsin nur Proteïne, niemals jedoch Kohlehydrate oder Fett angreift, und ebensowenig wirkt die Diastase auf Eiweiß und die Lipase auf Kohlehydrate oder Eiweiß. Wir wissen ferner, daß die Fermente von lebenden Zellen produziert und zum Teil abgegeben, zum Teil im Zellverbande selbst gehalten werden. Ferner kennen wir in den meisten Fällen die Endprodukte ihrer Wirkung und sind imstande, aus diesen Rückschlüsse auf die stattgehabte Reaktion zu ziehen.

Nun sind uns aus der anorganischen Chemie zahlreiche Beobachtungen bekannt, welche uns sehr an das Verhalten der Fermente erinnern. Wir meinen jene chemischen Vorgänge, welche durch die Anwesenheit einer an und für sich minimalen Menge einer bestimmten Substanz eine ganz bedeutende Beschleunigung erfahren. Man spricht in diesen Fällen von Katalysatoren und faßt den ganzen Prozeß als Katalyse auf und betrachtet die Wirkung der ersteren als Kontaktwirkung. *Ostwald* [3]) definiert die Kata-

[1]) *C. O'Sullivan* und *Tompson:* Invertase, a contribution to the history of an enzyme or unorganized ferment. Journal Chem. Soc. Trans. **57**. 834. 1890.

[2]) *H. Reichel* und *K. Spiro:* Fermentwirkung und Fermentverlust. *Hofmeisters* Beiträge. **6**. 68. 1904 u. **7**. 479. 1905.

[3]) *Ostwald:* Grundriß der allgemeinen Chemie. 3. Aufl. S. 514. 1899 und: Über Katalyse. Vortrag. Hirzel. Leipzig 1902. — Vgl. auch *G. Bredig:* Die Elemente der

lyse als Beschleunigung eines langsam verlaufenden chemischen Vorganges durch die Gegenwart eines fremden Stoffes. Es wird nach dieser Annahme die betreffende Reaktion nicht ausgelöst, sondern durch die Anwesenheit eines bestimmten Stoffes eine so wie so, jedoch sehr langsam verlaufende — in vielen Fällen gar nicht bemerkbare — Reaktion beschleunigt. Als Grund für diese Annahme wird angeführt, daß durch die Vermehrung der Katalysatoren die Katalyse eine Beschleunigung erfährt. Wäre sie ein Auslösungsvorgang, so wäre zu erwarten, daß die Menge der Katalysatoren keine Rolle spielt, und in jedem Fall die Geschwindigkeit der Reaktion unabhängig von der Menge der Kontaktsubstanz wäre. Wir werden später auf diese Definition zurückkommen. Uns interessieren hier in erster Linie die Analogien, die sich zwischen diesen Kontaktsubstanzen und den Fermenten vorfinden. In erster Linie ist als gemeinsames Merkmal hervorzuheben, daß beide in den Endprodukten der Reaktion nicht erscheinen, und beide in kleinsten Mengen wirksam sind. So genügt eine kleine Menge salpetriger Säure, um eine vielmal größere Menge von Schwefelsäure aus Schwefeldioxyd und Luftsauerstoff zu erzeugen. $^1/_{10000}$ bis $^1/_{300000}$ *mg* kolloidalen Platins oder von Mangansuperoxyd oder von $^1/_{3000}$ *mg* Gold wirkt noch auf die mehr als millionenfach größere Menge Wasserstoffsuperoxyd. *Ernst*[1]) hat nachgewiesen, daß $^1/_{10}$ *mg* kolloidales Platin die 50.000fache Menge Knallgas bei gewöhnlicher Temperatur katalysiert, ohne an Wirksamkeit einzubüßen. Von großer Bedeutung für die Auffassung der Wirkung der Katalysatoren ist die Tatsache, daß es Stoffe gibt, welche im Gegensatz zu diesen eine im Gange befindliche Reaktion verlangsamen. *Bredig*[2]) nennt diese Verbindungen negative Katalysatoren. So wissen wir, daß Spuren von Äthylen, Alkohol, Äther, Terpentinöl, Jodäthyl die Oxydation des Phosphors vermindern.[3]) *Bigelow*[4]) hat z. B. nachgewiesen, daß die Gegenwart von 0·0000014 *g* Mannit in 1 cm^3 die Oxydationsgeschwindigkeit einer 800mal größeren Natriumsulfitmenge in wässeriger Lösung auf die Hälfte herabsetzt. Andrerseits kennen wir auch Stoffe, welche die Katalyse direkt aufheben, „Antikatalysatoren“ oder „Paralysatoren“ genannt. Als ein solches Beispiel sei angeführt, daß 0·000 000 001 *g* Blausäure pro cm^3

---

chemischen Kinetik, mit besonderer Berücksichtigung der Katalyse und der Fermentwirkung. Ergebnisse der Physiologie. (Asher & Spiro.) Jg. **1**. S. 134. 1902.

[1]) *Ernst:* Über die Katalyse des Knallgases durch kolloidales Platin. Zeitschrift f. physikal. Chemie. **37**. 448. (454.) 1901.

[2]) *G. Bredig* und *R. Müller v. Berneck:* Über anorganische Fermente. I. Über Platinkatalyse und die chemische Dynamik des Wasserstoffsuperoxyds. Zeitschr. f. physikal. Chemie. **31**. 324. 1899 und *G. Bredig* und *K. Ikeda:* Über anorganische Fermente II. Die Lähmung der Platinkatalyse durch Gifte. Zeitschr. f. physikal. Chemie. **37**. 1. (63.) 1901.

[3]) *M. Centnerszwer:* Über den katalytischen Einfluß verschiedener Gase und Dämpfe auf die Oxydation des Phosphors. Zeitschr. f. physikal. Chemie. **26**. 1. 1898.

[4]) *Samuel Lawrence Bigelow:* Katalytische Wirkungen auf die Geschwindigkeit der Oxydation des Natriumsulfits durch den Sauerstoff der Luft. Zeitschr. f. physikal. Chemie. **26**. 493. (503.) 1898.

die katalytische Wirkung von 0·000 006 *g* kolloidalem Platin bei der Wasserstoffsuperoxydzersetzung auf die Hälfte herabsetzt.

Es sind nicht nur diese Analogien, welche ein Bindeglied zwischen den Fermenten und den genannten Katalysatoren darstellen, es sprechen in diesem Sinne auch mancherlei Beobachtungen über die Beeinflußung ihrer Wirkung durch äußere Einflüsse, wie Temperatur usw. Es sind auch mancherlei Gesetze über die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Fermentmenge, der Temperatur usw. aufgestellt worden, die ihre Analogien bei den eben besprochenen Katalysatoren haben. Es würde den Rahmen dieser Vorlesungen übersteigen, wenn wir auf diese interessanten Beobachtungen näher eingehen wollten. Wir können um so mehr auf ihre Darstellung verzichten, als wir vorläufig von einer direkten Übertragung derselben auf die Vorgänge im pflanzlichen und tierischen Organismus wenig Förderung unserer Einsicht in die Zellprozesse erwarten dürfen. Wir dürfen uns auch durch das Wenige, was wir über Katalyse kennen gelernt haben, niemals darüber wegtäuschen lassen, daß wir im Grunde genommen über das Wesen der Wirkung des Katalysators nichts wissen. Wir wissen nur, daß seine Anwesenheit notwendig ist. Es darf auch nicht verschwiegen werden, daß die Beziehungen zwischen Katalysator und Ferment nur als Analogien aufzufassen sind und kein zwingender Beweis vorliegt, daß ihre Wirkungsweise eine identische ist. Schon die Übertragung der Definition der Katalyse auf die Fermentwirkung ruft manches Bedenken hervor. Das Ferment müßte in diesen Fällen ebenfalls bereits im Gange befindliche Reaktionen beschleunigen. Man müßte sich vorstellen, daß z. B. das Eiweiß in wässeriger Suspension oder Lösung bei 37° hydrolytisch gespalten würde, nur würde diese Hydrolyse derartig langsam verlaufen, daß sie uns nicht zur Wahrnehmung gelangt. Der Zusatz von Pepsinsalzsäure resp. von Trypsin beschleunigt nun den ganzen Prozeß derartig, daß in kurzer Zeit die Hydrolyse am Auftreten von Spaltprodukten zu erkennen ist. Wir können uns nicht verhehlen, daß eine solche Annahme wenig befriedigend ist. Sie ist keiner direkten Beweisführung zugänglich. Sie führt außerdem zu mancher gezwungenen Vorstellung. Es ist nicht ohne weiteres klar, weshalb z. B. Pepsinsalzsäure die Hydrolyse des Eiweißmoleküls in geringerem Grade und vielleicht auch nach einer anderen Richtung durchführt als das Trypsin, und weshalb dieses bestimmte Aminosäuren rascher abspaltet als andere und schließlich bestimmte Komplexe unverändert läßt. Wir wissen ferner, daß der Traubenzucker mancherlei Spaltungen unterliegen kann, die wohl alle als Fermentprozesse zu betrachten sind. Bei der Buttersäuregärung liefert er Buttersäure, Kohlensäure und Wasserstoff:

$$C_6H_{12}O_6 = C_4H_8O_2 + 2\,CO_2 + 2\,H_2,$$

bei der Milchsäuregärung zerfällt der Traubenzucker nach der Formel:

$$C_6H_{12}O_6 = 2\,C_3H_6O_3.$$

Endlich wissen wir, daß er durch Zymase in Alkohol und Kohlensäure gespalten wird:

$$C_6H_{12}O_6 = 2\,C_2H_5OH + 2\,CO_2.$$

Letztere beiden Prozesse sind unzweifelhaft als reine Fermentprozesse erkannt. Wir sehen in diesen Fällen, daß das Ferment nicht nur eine schon im Gange befindliche Reaktion beschleunigt, sondern ihre Richtung und ihren Verlauf erst bestimmt. Auch der Umstand, daß die Fermente so sehr spezifisch wirken, d. h. nur Verbindungen von ganz bestimmter Konfiguration angreifen und sehr nahe verwandte gänzlich unberührt lassen, zeigt deutlich, daß wir uns wenigstens bei dem Fermentprozesse keineswegs mit der von *Ostwald* gegebenen Definition begnügen dürfen. Eine volle Klärung der Fermentwirkung können wir erst erwarten, wenn wir ihren chemischen Aufbau genauer kennen. So lange wir mit ihnen nur als mit Begriffen rechnen können, ist auch ein Eindringen in das Wesen ihrer Wirkungsweise nicht zu erwarten. Es soll damit nicht der Wert der physikalisch-chemichen Forschung nach dieser Richtung verkannt werden, wir möchten nur an dieser Stelle aus der Fülle der Forschungen der letzten Jahre auf diesem Gebiete dasjenige, was wir als gesicherte Tatsache betrachten dürfen, von den auf hypothetischer Grundlage aufgebauten Ergebnissen sondern.

Eine der interessantesten Eigenschaften der Fermente ist ihre spezifische Wirkung. Der tierische und auch der Pflanzenorganismus arbeitet, wie wir wiederholt betont haben, fast ausschließlich mit optisch-aktiven Kohlenstoffverbindungen, d. h. mit Verbindungen, die mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom haben. Die Asymmetrie der Zellbausteine beginnt im Momente der Assimilation der Kohlensäure[1]) durch die chromophyllhaltigen Pflanzenteile und wird beim Pflanzenfresser direkt, beim Fleischfresser indirekt auf den tierischen Organismus übertragen. Von einer Verbindung mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom können wir uns zwei optische Antipoden und einen diese vereinigenden Razemkörper denken.[2]) Von den beiden ersten finden wir mit wenigen Ausnahmen in der Natur stets nur den einen. Schon *Pasteur*[3]) war es bekannt, daß, wenn man in eine Lösung von traubensaurem Ammonium und kleinen Mengen von Nähralzen Spuren von Penicillium glaucum bringt, eine eigentümliche Veränderung eintritt. Die anfangs optisch völlig inaktive Lösung wird während der Entwicklung des Pilzes optisch aktiv, und zwar dreht sie nach links. Die Linksdrehung steigt fortwährend und nimmt erst dann einen konstanten Wert an, wenn die Rechtsweinsäure, der optische Antipode der Linksweinsäure, vom Pilz gänzlich aufgebraucht ist. Diese interessante Erscheinung findet ihre Erklärung darin, daß offenbar der Pilz nur die eine optische Modifikation des Razemkörpers der Traubensäure verwerten kann, während die Linksweinsäure unberührt gelassen wird. An diese Beobachtungen *Pasteurs*, welche auf die Wirkung eines organisierten resp. ge-

[1]) Vgl. Vorlesung IV, S. 58.
[2]) Vgl. Vorlesung II, S. 16.
[3]) *L. Pasteur:* Note relative au Penicillium glaucum et à la dissymétrie moleculaire des produits organiques naturels. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. 51. 298. 1860.

formten Fermentes zurückgeführt wurden, schlossen sich bald weitere an. Mit Hilfe von Penicillium glaucum wurden z. B. aus den entsprechenden Razemkörpern folgende optisch-aktive Formen gewonnen: d-Mandelsäure, d-Asparaginsäure, d-Leucin, l-Weinsäure, l-Mannonsäurelakton, l-Glutaminsäure, l-Glyzerinsäure.[1])

Eine interessante Beobachtung nach dieser Richtung hat *Felix Ehrlich*[2]) gemacht. Er ließ Reinzuchthefe bei Gegenwart von Rohrzucker auf synthetisch dargestelltes razemisches Leucin einwirken. Nach einiger Zeit trat deutlich Geruch nach Fuselöl auf. Es ließ sich aus der Flüssigkeit auch durch fraktionierte Destillation Isoamylalkohol gewinnen. Zu dessen Bildung war nicht das gesamte Leucin verwendet worden, sondern nur die eine optische Antipode, das Linksleucin. Das Rechtsleucin konnte unverändert aus der Flüssigkeit gewonnen werden. Derselbe Versuch mit d-Isoleucin führte zur Bildung von d-Amylalkohol. Die Spaltung von Razemkörpern in die optisch-aktiven Substanzen mit Hilfe niedriger Organismen ist eine wichtige Methode zur Darstellung derartiger Verbindungen geworden und hat zur Identifizierung von synthetisch erhaltenen Produkten mit den natürlichen eine große Bedeutung erlangt. Da die verschiedenen Organismen von den Razemkörpern verschiedene Teile verarbeiten, gelingt es durch deren Auswahl, bald die Links-, bald die Rechtsform der betreffenden Verbindung zu isolieren. *Emil Fischer*[3]), der die volle Bedeutung der stereochemischen Betrachtungsweise bei biologischen Vorgängen klar erkannte, studierte die alkoholische Gärung von diesem Standpunkte aus. Er fand, daß die Hefe von zwei Antipoden immer nur die eine vergärt, und zwar waren es die folgenden:

Vergärt	Nicht vergärt[4])
d-Glukose	l-Glukose
d-Mannose	l-Mannose
d-Galaktose	l-Galaktose
d-Fruktose	l-Fruktose.

Durch die Arbeiten von *Emil Fischer*[5]) sind wir über die Konfiguration dieser Verbindungen aufgeklärt worden, und es ist uns an Hand der betreffenden Strukturformeln möglich, den Einfluß der Konfiguration selbst auf die Angreifbarkeit durch die Hefe festzustellen. Den vier vergärbaren Zuckern kommen folgende Formeln zu:

---

[1]) Vgl. die Literatur bei *Chr. Winther:* Zur Theorie der Spaltung der razemischen Formen. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. 28. 3000. 1895.

[2]) *Felix Ehrlich:* Über die Entstehung des Fuselöls. Zeitschr. des Vereines der Deutschen Zuckerindustrie. 55. Heft 592. 1905.

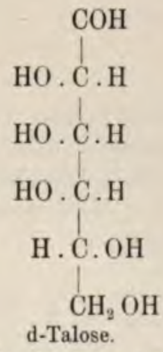
[3]) *Emil Fischer:* Bedeutung der Stereochemie für die Physiologie. Zeitschr. für physiol. Chemie. 26. 60. 1898/99.

[4]) Vgl. *Emil Fischer:* Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. 23. 382. 2620; 25. 1259; 27. 2031; 27. 2985; 27. 3479; 28. 1429. — *Emil Fischer* und *Hans Thierfelder:* Verhalten verschiedener Zucker gegen reine Hefen. Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft. 27. 2035. 1894.

[5]) Vgl. Vorlesung II, S. 18.

COH	COH	COH	CH_2 . OH
H . C . OH	HO . C . H	H . C . OH	CO
OH . C . H	HO . C . H	HO . C . H	OH . C . H
H . C . OH	H . C . OH	HO . C . H	H . C . OH
H . C . OH	H . C . OH	H . C . OH	H . C . OH
CH_2 . OH	CH_2 . OH	CH_2 . OH	CH_2 . OH
d-Glukose	d-Mannose	d-Galaktose	d-Fruktose.

Aus diesen Formeln ist leicht erkenntlich, daß die Ketohexose, die d-Fruktose, der d-Glukose und der d-Mannose in ihrem sterischen Aufbau völlig gleicht. Sie enthält an den drei asymmetrischen Kohlenstoffatomen die OH und H-Gruppe in genau derselben Anordnung, wie die genannten Zucker. Es ist von Interesse, daß diese drei Zucker auch chemisch insofern eine nahe Verwandtschaft zeigen, als sie durch viele Übergänge untereinander verknüpft sind, und z. B. durch einfaches Erwärmen mit Alkali wechselseitig ineinander übergehen. Die d-Galaktose steht nach ihrer Konfiguration den genannten drei Zuckern nicht so nahe. Dem entspricht auch ihr Verhalten. Sie wird langsamer vorgoren und von einigen Hefearten, z. B. von Saccharomyces apiculatus und productivus überhaupt nicht angegriffen. Alle übrigen bekannten Aldo- und Ketohexosen bleiben von der Hefe unberührt. Wie geringe Unterschiede in der Konfiguration des Moleküls genügen, um die Wirksamkeit der Hefe aufzuheben, zeigt am besten eine Vergleichung der nicht vergärbaren d-Talose mit den obigen Zuckern:



d-Talose.

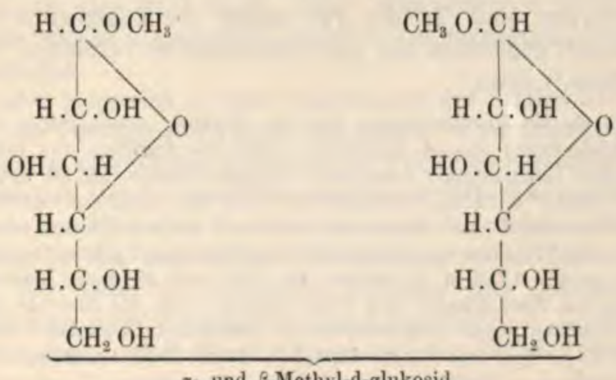
Können wir auch das beobachtete auswählende Verhalten der Zellen von Penicillium glaucum, der Hefe usw. nach unseren Auseinandersetzungen über die Zymase ohne weiteres als Fermentwirkung auffassen, so war es aus verschiedenen Gründen doch sehr erwünscht, daß derartige Versuche mit den einzelnen Fermenten selbst ausgeführt wurden. In vielen Fällen wird die Zelle mit ihren Fermenten eine solche spezifische Wirkung durch das

Zusammenarbeiten verschiedenartiger Fermente verdecken. Den exakten Beweis, daß die spezifische Wirkung der Zellen von ihrem Fermentgehalt abhängig und auf diesen zurückzuführen ist, hat *Emil Fischer* erbracht. Erhitzt man Aldosen mit sehr schwacher alkoholischer Salzsäure, so erhält man zwei isomere Glukoside, welche durch die Bezeichnung α und β unterschieden worden sind. *E. Fischer* hat diesen Methylderivaten des Traubenzuckers folgende Formeln gegeben:

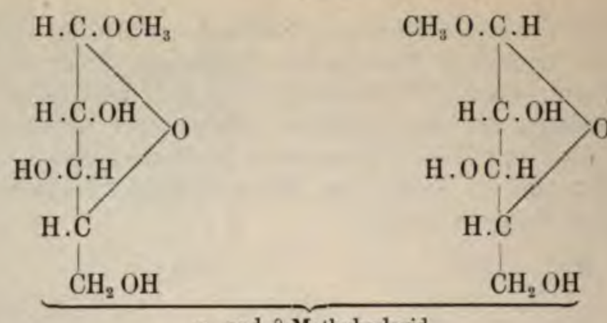
$H.C.OCH_3$	$CH_3O.C.H$
$H.C.OH$ $\rangle O$	$H.C.OH$ $\rangle O$
$HO.C.H$	$HO.C.H$
$H.C$	$H.C$
$H.C.OH$	$H.C.OH$
CH_2OH	CH_2OH

Von diesen beiden Verbindungen wird durch Emulsin nur die eine, und zwar die β-Form in Methylalkohol und Traubenzucker gespalten, während die α-Form von diesem Fermente nicht angegriffen wird. Andrerseits lassen aus Hefe gewonnene Fermente das β-Glukosid unberührt und spalten nur die α-Form. Weder von Emulsin noch von den Hefefermenten angegriffen werden α-Methyl-l-glukosid und β-Methyl-l-glukosid, welche als Spiegelbilder der eben genannten α- und β-Methyl-d-glukoside aufzufassen sind.

Wie außerordentlich fein übrigens die Fermente auf uns nach den jetzigen Vorstellungen über Struktur- und Stereochemie gar nicht erklärbare Unterschiede im Aufbau der einzelnen Verbindungen reagieren, zeigt in besonders deutlicher Weise eine Gegenüberstellung des α- und β-Methyl-d-glukosids und des α-β-Methyl-Xylosids:



α- und β-Methyl-d-glukosid



α- und β-Methylxylosid.

Während erstere durch Emulsin resp. durch Hefefermente gespalten werden, sind die Xyloside für beide Arten von Fermenten unangreifbar.

Ganz entprechende Beobachtungen hat *E. Fischer* auch bei den Polysacchariden gemacht. Auch bei diesen sind nicht alle vergärbar, und es dürfte diese Verschiedenheit unzweifelhaft auf Unterschiede in der Konfiguration zurückzuführen sein.[1])

Für die Untersuchung der Beziehungen der Fermentwirkung zur Konfiguration der einzelnen Verbindungen ist neuerdings durch die ausgedehnten Synthesen in der Eiweißchemie durch *Emil Fischer* ein neues, an Mannigfaltigkeit die bei den Kohlehydraten gegebenen Verhältnisse weit übertreffendes Gebiet eröffnet worden. *Emil Fischer* hat, wie wir bereits gesehen haben, die Spaltprodukte der Proteïne in mannigfachen Kombinationen anhydridartig verkuppelt. Die Zahl der auf diese Weise darstellbaren Ketten ist eine sehr große. Die Kombinationsmöglichkeiten durch Verwendung verschiedener Aminosäuren und Anwendung derselben in verschiedener Reihenfolge werden durch den Umstand, daß alle bisher bekannten Spaltprodukte des Eiweiß, mit Ausnahme des Glykokolls, mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, bei Verwendung von razemischen Aminosäuren noch weiterhin vervielfacht. Es war nun von großem Interesse, das Verhalten der synthetischen Peptide gegen die proteolytischen Fermente zu verfolgen, um festzustellen, ob auch hier derartige feine Unterschiede zutage treten würden, wie sie bei den Kohlehydraten beobachtet worden sind. In der Tat zeigen die künstlichen Polypeptide dem Pankreassaft gegenüber ein sehr verschiedenes Verhalten, wie dies die folgende Tabelle[2]) zeigt:

[1]) Vgl. auch die Beobachtungen über die Wirkung verschiedener Hefefermente auf Polysaccharide durch *Anusch Kalanthar:* Über die Spaltung von Polysacchariden durch verschiedene Hefenenzyme. Zeitschrift f. physiol. Chemie. **26**. 89. 1898.

[2]) *Emil Fischer* und *Emil Abderhalden:* Über das Verhalten verschiedener Polypeptide gegen Pankreassaft und Magensaft. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 52. 1905. — Vgl. auch: Über das Verhalten verschiedener Polypeptide gegen Pankreasferment. Sitzungsbericht d. Kgl. preuß. Akad. d. Wissensch. **10**. 1905 und die ersten Beobachtungen in dieser Richtung von *Emil Fischer* und *Peter Bergell:* Über die Derivate einiger Dipeptide und ihr Verhalten gegen Pankreasfermente. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **36**. 2592. 1903 und: Spaltung einiger Dipeptide durch Pankreasferment. Ebenda. **37**. 3103. 1904.

Durch Pankreassaft

hydrolisierbar:	nicht hydrolisierbar:
*Alanyl-glycin.	Glycyl-alanin.
*Alanyl-alanin.	Glycyl-glycin.
*Alanyl-leucin A.	Alanyl-leucin B.
*Leucyl-isoserin A.	Leucyl-alanin.
Glycyl-l-tyrosin.	Leucyl-glycin.
Leucyl-l-tyrosin.	Leucyl-leucin.
*Alanyl-glycyl-glycin.	Aminobutyryl-glycin.
*Leucyl-glycyl-glycin.	Aminobutyryl-aminobuttersäure A.
*Glycyl-leucyl-alanin.	Aminobutyryl-aminobuttersäure B.
*Alanyl-leucyl-glycin.	Aminoisovaleryl-glycin.
Dialanyl-cystin.	Glycyl-phenylalanin.
Dileucyl-cystin.	Leucyl-prolin.
Tetraglycyl-glycin.	Glycyl-glycin.
Triglycyl-glycin-ester (= *Curtius*' Biuretbase).	Triglycyl-glycin.
	Dileucyl-glycylglycin.

Überblickt man diese beiden Reihen, dann ergeben sich ohne weiteres für das Pankreasferment recht verschiedene Angriffspunkte. Es kommt einmal die Struktur der einzelnen Verbindungen in Betracht. Ein lehrreiches Beispiel nach dieser Richtung gibt das Verhalten des Alanyl-glycins $CH_3 . CH(NH_2) . CO . NH . CH_2 . COOH$ und des isomeren Glycyl-alanins: $NH_2 . CH_2 . CO . NH . CH(CH_3) . COOH$. Ersteres wird gespalten, letzteres nicht. Von Einfluß ist auch die Art der einzelnen Aminosäuren. Bei den Dipeptiden z. B. wird die Hydrolyse befördert, wenn Alanin als Acyl fungiert, wie der Hinweis auf Alanyl-glycin, Alanyl-alanin und Alanyl-leucin zeigt. Eine ähnliche Wirkung haben die Oxysäuren Tyrosin und Isoserin, wenn sie am Ende der Kette stehen. Es ist möglich, daß der elektronegative Charakter dieser Verbindungen eine Rolle spielt. Unentschieden ist es, ob die leichte Spaltbarkeit der beiden Cystinderivate auf entsprechende Weise seine Erklärung findet, oder ob hier bereits die Länge der Kette eine Rolle spielt. Sehr bemerkenswert ist die Resistenz der Dipeptide, welche α-Aminobuttersäure, α-Aminovaleriansäure und Leucin als Acyl enthalten.

Auch hier zeigt sich in voller Deutlichkeit der Einfluß der Konfiguration. Alle in der vorliegenden Tabelle mit einem * bezeichneten Peptide sind Razemkörper. In allen diesen Fällen ist die Hydrolyse asymmetrisch erfolgt, d. h. es ist jeweilen nur die eine Hälfte des Razemkörpers angegriffen worden. Als Produkte der Hydrolyse resultierten stets diejenigen aktiven Aminosäuren, welche in den natürlichen Proteïnsubstanzen enthalten sind. Einen besonderen Fall bietet der Gegensatz zwischen dem spaltbaren Alanylleucin A und dem nicht hydrolysierbaren Alanyl-leucin B. In diesen beiden Razemkörpern finden sich alle vier Kombinationen der vier aktiven Aminosäuren. Der eine Razemkörper ist d-Alanyl-d-Leucin + l-Alanyl—l-Leucin,

der andere: d-Alanyl—l-Leucin + l-Alanyl—d-Leucin. Von diesen vier Kombinationen greift das Pankreasferment offenbar nur die dem d-Alanyl-l-Leucin entsprechende an. Diese Beobachtung ist von großer Bedeutung. Sie gibt uns ein Mittel an die Hand, die Konfiguration der künstlichen Peptide direkt zu bestimmen.

Auch die Zahl der einzelnen Aminosäuren ist von Einfluß. Einen deutlichen Beweis hierfür liefern die Glycinketten. Glycyl-glycin, Diglycyl-glycin und Triglycylglycin werden nicht gespalten, während beim Tetraglycylglycin die Hydrolyse einsetzt. Ferner wird Leucyl-glycin nicht gespalten, dagegen Leucyl-glycyl-glycin. Daß Dileucyl-glycyl-glycin wieder nicht gespalten wird, liegt höchstwahrscheinlich an der Konfiguration der Dileucylgruppe.

Erfolgte die Spaltung asymmetrisch, so konnte der Eintritt der Hydrolyse direkt an der auftretenden optischen Aktivität der vorher ganz inaktiven Verdauungsflüssigkeit festgestellt werden.

In den Rahmen dieser Studien gehört auch die von *O. Warburg*[1]) gemachte Beobachtung, daß der Ester des razemischen Leucins durch Pankreassaft asymmetrisch verseift wird. Es ist unbestimmt, durch welches Ferment diese Spaltung bewirkt worden ist. In Analogie mit den Beobachtungen von *H. D. Dakin*[2]) dürfte wohl die Lipase das wirksame Prinzip darstellen.

Mit all diesen Beobachtungen stehen die bereits erwähnten[3]) Tatsachen, daß der tierische Organismus bei Verabreichung gewisser Razemkörper auch nur die eine Hälfte verwendet und die eine optische Antipode unverändert ausscheidet, in engstem Zusammenhange. Diese Befunde lassen die Übereinstimmung zwischen den geformten und ungeformten Fermenten, die schon durch die Tatsache, daß die Isolierung organisierter Fermente gelingt, einander sehr nahe gebracht sind, noch viel vollständiger erscheinen und berechtigen uns, alle Fermente unter einem gemeinsamen Gesichtspunkte aufzufassen.

Der Umstand, daß die Fermente asymmetrisch wirken, legt die Vermutung nahe, daß sie selbst auch asymmetrisch gebaut sind. Das Ferment muß genau auf die Verbindung, die es spalten soll, eingestellt sein. Es ist möglich, daß uns die oft geäußerte Vermutung, daß das Ferment vorübergehend mit der zu spaltenden Substanz eine Verbindung eingeht, eine Erklärung für das spezifische Verhalten jedes einzelnen Fermentes gibt. Wir können uns in diesem Falle wohl vorstellen, daß auf eine bestimmte Verbindung nur ein bestimmtes Ferment paßt. Eine Stütze erhält diese Ansicht durch die Beobachtung, daß z. B. Pepsin und Papaïn mit Fibrin eine

---

[1]) *Otto Warburg:* Spaltung des Leucin-äthylesters durch Pankreasferment. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **38**. S. 187. 1905.

[2]) *H. D. Dakin:* Die Hydrolyse von Mandelsäureäthylester durch Lipase. Proceedings of the Chem. Soc. **19**. 161. 1903 und: Partielle Hydrolyse optisch inaktiver Ester durch Lipase. Journal of Physiol. **32**. 199. 1905.

[3]) Vgl. Vorlesung XIX, S. 484.

so feste Verbindung eingehen, daß sie durch einfaches Waschen von diesem nicht mehr getrennt werden können. Es ist auch beobachtet worden, daß die Inversion des Rohrzuckers in gleichen Zeiten immer genau dieselbe ist. Es widerspricht diese Tatsache dem Massenwirkungsgesetz. In dem Maße, in dem Rohzucker invertiert wird, nimmt die auf das unveränderte Disaccharid kommende Fermentmenge zu. Man müßte erwarten, daß die Inversion, je mehr sie fortschreitet, um so mehr sich beschleunigen würde.

In neuerer Zeit hat die Stellung der Fermente durch mehrere Beobachtungen ein eigenartiges Gepräge erhalten. *Morgenroth*[1]) fand, daß nach subkutaner Zuführung von Labferment in kleinen Dosen nach einiger Zeit im Serum des so behandelten Tieres ein Stoff vorhanden ist, welcher die Gerinnung der Milch verhindert. Es läßt sich diese Erscheinung vergleichen mit der Erzeugung eines Antitoxins durch Einführung eines Toxins in den tierischen Organismus. Wie hier ein Antitoxin, entsteht dort ein Antilab. Das stärkste Immunserum, das *Morgenroth* erhielt, hinderte noch bei einem Zusatz von 2% zur Milch die Gerinnung bei einem Fermentzusatz von 1 : 20.000. Ohne Labzusatz trat die Gerinnung etwa bei einer Zugabe von 1 : 3 Millionen ein. Es soll auch bereits das normale Serum Antilab enthalten. Solche „Antifermente" sind auch gegen Pepsin, Trypsin, Fibrinferment, Tyrosinase, Lakkase und Urease dargestellt worden. Sollten diese Versuche sich auch weiterhin bestätigen, so hätten sie nach zwei Richtungen eine große Bedeutung. Einmal wäre mit diesem Nachweis eine Brücke von einem rein biologischen Vorgang zu einem bis jetzt allgemein von diesem getrennten geschlagen. Die Erwerbung der Immunität und die Bildung der Antifermente wären ganz analoge Vorgänge, und die Toxine, die in vielen Teilen mit den Fermenten eine große Ähnlichkeit besitzen, wären diesen vergleichbar. Eine weitere Analogie ergibt der Umstand, daß die Fermente, wenn sie subkutan injiziert werden, toxisch wirken. *Hildebrandt*[2]) fand, daß für ein mittelgroßes Kaninchen die letale Dose für Pepsin, Invertase und Diastase 0·1 *g*, für Emulsin und Myrosin 0·05 *g*, für Labferment 2 *g* betrug. Alle injizierten Fermente bewirkten Temperatursteigerung. Hunde, denen Fermente injiziert wurden, fraßen nicht mehr, zeigten großen Durst, Zittern, Unruhe, taumelnden Gang und schließlich Koma. Bei Kaninchen waren hauptsächlich Abmagerung, Schwäche und manchmal Streckkrämpfe zu beobachten. Natürlich haben alle derartigen Forschungen solange einen nur relativen Wert, als die Natur der Fermente unbekannt ist, und damit die Beurteilung ihrer Reinheit eine gänzlich illusorische ist.

---

[1]) *Morgenroth:* Über die Antikörper des Labenzyms. Zentralbl. f. Bakteriol. **26**. 349. 1899. — Zur Kenntnis der Labenzyme und ihrer Antikörper. Ebenda. **27**. 721. 1900.

[2]) *Hildebrandt:* Zur Kenntnis der physiologischen Wirkung der hydrolytischen Fermente. *Virchows* Archiv. **121**. 1. 1890. — Weiteres über hydrolytische Fermente, deren Schicksal und Wirkungen, sowie über Fermentfestigkeit und Hemmung der Fermentationen im Organismus. Ebenda. **131**. 26. 1893.

Andrerseits gibt uns die Antifermentbildung und das beobachtete normale Vorkommen derselben einen Fingerzeig über die Rolle, welche die z. B. vom Darme aus resorbierten Fermente bei ihrem Kreislauf durch den Körper spielen werden. Wir können uns wohl vorstellen, daß der tierische Organismus die Wirkung der resorbierten Fermente durch Antikörperbildung paralysiert. Auch erwächst uns aus dem Vorkommen derartiger Substanzen eine Vorstellung für die Tatsache, daß das lebende Gewebe gegen die Verdauung der eigenen Fermente geschützt ist.[1]) Wir können uns diesen Schutz auch dadurch bewirkt denken, daß die Zelle ihre Stoffe, die sie zu ihrem Aufbau braucht und nicht verbrennen will, so verändert, daß die betreffenden Fermente keine Angriffspunkte mehr finden. Es ist gewiß nicht ohne Bedeutung, daß die Stützgewebe, z. B. das Elastin und Substanzen, wie das Spongin, das Seidenfibroin, welche als Nahrungsstoffe keine Rolle spielen, gerade diejenigen Aminosäuren in großer Menge enthalten, deren Anwesenheit die Hydrolyse erschwert. Tatsächlich werden auch diese Stoffe durch Pepsinsalzsäure und durch Trypsin kaum angegriffen. Die Zelle braucht an den assimilierten Produkten nur kleine Umlagerungen und Verschiebungen auszuführen, um diejenigen Modifikationen zu erzeugen, die für die Fermente keine Angriffspunkte mehr geben, oder diese durch Bindung mit anderen Zellbestandteilen verankern.

Ein noch gänzlich ungelöstes Problem ist die Herkunft der Fermente. Man hat oft vermutet, daß sie in einem bestimmten Zusammenhang mit der Nahrung stehen. In der Tat sind zahlreiche Tatsachen bekannt geworden, welche die Abhängigkeit der Fermentproduktion von der Nahrungsaufnahme sehr wahrscheinlich machen. Unbekannt sind nur die näheren Beziehungen zwischen den beiden Prozessen. *Brown* und *Morris*[2]) haben darauf hingewiesen, daß die Blätter vieler Pflanzen am Morgen am meisten Diastase enthalten. Ihre Menge nimmt am Tage ab. Findet bei Sonnenlicht Assimilation statt, dann sistiert ihre Bildung ganz. Der ruhende Samen enthält ferner keine Fermente, d. h. wenigstens nicht in aktiver Form, sie treten erst in Aktion, wenn die Keimung beginnt. Wird dem Gerstensamenembryo resorbierbarer Zucker zur Verfügung gestellt, dann bildet er keine Diastase.

Ebenso läßt sich die Fermentbildung der Schimmelpilze durch die Art der Nahrung beeinflussen. Setzt man ihnen Eiweiß zu, so bilden sie proteolytische Fermente; züchtet man sie auf Stärke, so wird Diastase geliefert. Es ist ferner eine bekannte Tatsache, daß z. B. Hefen, wenn sie

---

[1]) *Ernst Weinland* (Über ausgepreßte Extrakte von Ascaris lumbricoides. Zeitschrift f. Biol. **43**. 86. 1902) hat solche Antifermente in zellfreien Extrakten von parasitären Würmern nachgewiesen. Auch Extrakte der Magen- und Darmschleimhaut und von Erythrozyten sollen die Auflösung von Fibrin hindern. (Über Antifermente. Zeitschr. f. Biol. **44**. 1 und **46**. 1902.)

[2]) *Brown* und *Morris:* Contribution to the chemistry and physiology of foliage leaves. Journal Chem. Soc. **62**. 604. 1893 und Researches on the germination of some of the Gramineae. Ebenda. **57**. 493. 1890.

lange Zeit auf einem bestimmten Substrate leben, „angelernt“ werden können, ganz bestimmte Verbindungen zu verwerten, wenn man ihnen successive die übrigen Nährmaterialien entzieht.

Im engen Zusammenhang mit diesen Beobachtungen steht der Umstand, daß die Pflanzenzelle in der Regel neben bestimmten Produkten auch das dieses spaltende Ferment produziert. Meistens begleitet das Glukosid spaltende Ferment dieses. In den bitteren Mandeln findet sich das Amygdalin und zugleich das Ferment Emulsin, im schwarzen Senf wird das Glukosid Sinigrin vom Ferment Myrosin begleitet.

Wir kennen zahlreiche derartige Beobachtungen auch aus der Tierwelt. Schon *Claude Bernard*[1]) war es bekannt, daß die Larven der Musca lucilia, einer Fliegenart, große Glykogenlager besitzen, jedoch keine Diastase produzieren. Sie tritt erst auf, wenn diese Vorräte im Chrysalidenstadium gebraucht werden.

Durch die ausgedehnten Untersuchungen *Pawlows* sind Beziehungen zwischen der Art der Nahrung und der Menge und Art der sezernierten Verdauungssäfte in großer Zahl bekannt geworden. Unzweifelhaft beherrschen Nerveneinflüsse die Fermentproduktion. Es geht dies schon aus den alten Versuchen *Claude Bernards* über den Glykogenabbau in der Leber hervor. In viel präziserer Weise hat solche Einflüsse *Pawlow*, wie wir später ausführlich sehen werden, nachgewiesen.

Aus allen diesen Darlegungen muß sich uns unwillkürlich der Gedanke aufdrängen, daß Fermentprozesse im ganzen Haushalt der einzelnen Zelle und der Gewebe und schließlich des ganzen Organismus eine große Rolle spielen. Ihre große Verbreitung in der ganzen Tier- und Pflanzenwelt stützt diese Ansicht. Das beobachtete Auftreten ihrer Wirkung, sobald die Lebensprozesse beginnen, läßt ihre große Bedeutung bei diesen ahnen. Sie finden sich schon frühzeitig in den tierischen und menschlichen Embryonen. *Langendorff*[2]) konnte besonders früh das Trypsin nachweisen. Bei den Fleischfressern fehlt das Pepsin nach der Geburt völlig, findet sich dagegen bei den Pflanzenfressern. Die Diastase fehlt dem Menschen und dem Kaninchen vor der Geburt. Die Fermente spielen offenbar nicht nur unter physiologischen Verhältnissen eine Rolle, sondern auch unter pathologischen. So sehen wir unter ihrer Wirkung bei der krupösen Pneumonie das Fibrin aus den Bronchien und Bronchiolen sich allmählich verflüssigen und schließlich verschwinden.[3]) Es scheint, daß in diesem Falle die in großer Zahl auswandernden Leukozyten die Fermente liefern und eine regelrechte Verdauung in der Lunge anregen. Einen Einblick in die Zellprozesse selbst und die hierbei zur Wirkung kommenden Fermente

[1]) *Claude Bernard:* Revue scientif. S. 515. 1873.

[2]) *Langendorff:* Über die Entstehung der Verdauungsfermente beim Embryo. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1879. S. 95.

[3]) *Friedrich Müller:* Über die Bedeutung der Selbstverdauung bei einigen krankhaften Zuständen. Verhandl. des XX. Kongresses für innere Medizin zu Wiesbaden. 1902.

glaubte man aus der von *Salkowski*[1]) gemachten Beobachtung, daß Organe auch dann, wenn sie ganz steril aufbewahrt werden, sich allmählich lösen, zu erhalten. Zugleich treten Abbauprodukte auf, welche die Wirkung von dem Trypsin ähnlichen Fermenten vermuten lassen. Zwar wird allgemein betont, daß der Abbau des Zellinhalts und speziell des Eiweiß bei diesem als Autolyse bezeichneten Prozeß nicht derselbe ist, wie bei der richtigen Trypsinverdauung. Es treten wohl dieselben Endprodukte — Aminosäuren, Purinbasen etc. — auf, wir wissen jedoch nicht, ob der Abbau in derselben Weise und über dieselben Zwischenstufen erfolgt. Es ist fraglich, ob wir berechtigt sind, aus den einige Tage nach dem Tode auftretenden autolytischen Vorgängen ohne weiteres Rückschlüsse auf den normalen Zellstoffwechsel zu ziehen.[2])

Wir haben bis jetzt den ganzen Zellstoffwechsel und damit auch die Fermentwirkung nur nach einer Richtung betrachtet. Wir haben ausschließlich von den spaltenden Fermenten gesprochen. Nun wissen wir jedoch, daß im tierischen Organismus ausgedehnte synthetische Prozesse sich vollziehen. Seit *Wöhler* im Jahre 1824 beobachtet hatte, daß dem Tierkörper einverleibte Benzoësäure weder verbrannt, noch als solche ausgeschieden wird, sondern im Harn als eine kohlenstoffreichere, stickstoffhaltige Säure erscheint und diese Verbindung als den Paarling von Glykokoll und Benzoësäure, d. h. als Hippursäure, erkannt hatte, ist in rascher Reihenfolge ein synthetischer Prozeß nach dem anderen bekannt geworden. Wir brauchen uns nur zu erinnern, daß im Darmkanal die Fette in Glyzerin und Fettsäuren zerfallen und jenseits des Darmes als Fette erscheinen, und ebenso das Eiweiß und die komplizierteren Kohlehydrate in die einfachen Bruchstücke zerlegt werden, um wieder aufgebaut zu werden, so wird uns klar, daß die Synthese auch der Tierzelle ein sehr vertrauter Vorgang ist. Wenn sie, soweit unsere Kenntnisse reichen, in ihrer überwiegenden Zahl einfach sind und meist eine Vereinigung zweier oder mehrerer Moleküle unter Wasseraustritt vorstellen, so darf nicht geschlossen werden, daß die tierische Zelle nun zu keinen komplizierteren Synthesen fähig ist. Manche Ergebnisse der neueren Forschung lassen uns ahnen, daß auch im Tierorganismus ein komplizierter Aufbau möglich ist. Lange Zeit blieben die synthetischen Prozesse des tierischen und pflanzlichen Organismus in ein großes Dunkel gehüllt. Wohl kam man auf rein theoretischem Wege, von dem Vergleich der Fermente mit Katalysatoren ausgehend, zum Schlusse, daß auch die Fermentreaktionen umkehrbare Prozesse sein müssen, d. h. daß sie nicht nur exotherm, sondern auch endotherm sein können. Es ist nun in der Tat gelungen, eine ganze Reihe von Synthesen mit Hilfe von Fermenten auszuführen. Es sei an die Bildung von Isomaltose aus konzentrierteren Traubenzuckerlösungen unter der Einwirkung der Hefemaltase, an die Entstehung der Isolaktose aus Glukose

[1]) *E. Salkowski:* Über Autodigestion der Organe. Zeitschr. f. klin. Medizin. **17**. Suppl. 77. 1890.

[2]) Vgl. Vorlesung XII, S. 288.

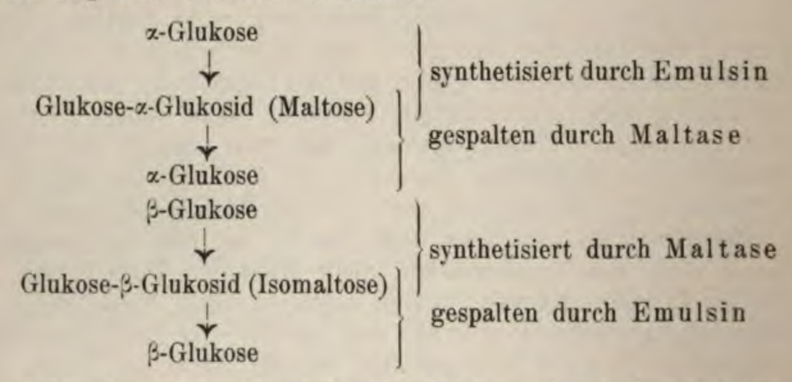
und Galaktose durch die Kefirlaktase und an die Synthese von Amygdalin aus Mandelsäurenitrilglukosid und Traubenzucker durch Vermittlung der Hefemaltase erinnert.[1]) Es kann nach diesen Beobachtungen keinem Zweifel unterliegen, daß die Fermentreaktion ein reversibler Prozeß ist. Es ist damit jedoch noch keineswegs bewiesen, daß auch in den Geweben und Zellen die Bedingungen derartige sind, daß die Rolle der bekannten Fermente in dieser Richtung eine bedeutende wird. Es ist verlockend, den ganzen Stoffwechsel auf Fermentwirkung zurückzuführen. An einer Stelle wird abgebaut und an einer anderen aufgebaut, je nach den Bedürfnissen der Zelle. Die Vermittlung übernimmt das Ferment. Mit einem Schlage wären manche Rätsel gelöst, und manche scheinbar ganz differente Prozesse auf eine einheitliche Basis zurückgeführt. Es ist wohl möglich, daß in der Tat den Fermenten diese Bedeutung zukommt, und daß sie den ganzen Stoffwechsel beherrschen. Wir müssen uns jedoch auch hier ganz genau an das vorliegende Tatsachenmaterial halten und nur auf dessen Grund weiterbauen. In erster Linie fällt auf, daß alle Fermentsynthesen, welche in einwandfreier Weise durchgeführt worden sind, nicht zu den Produkten führen, die das Ferment zu spalten gewohnt ist — eine Ausnahme macht vielleicht die Synthese des Amygdalins. Aus Traubenzucker entsteht nicht Maltose, sondern eine isomere Verbindung, die Isomaltose, aus Glukose und Galaktose bildet sich nicht Laktose, sondern Isolaktose. Diese Tatsachen sind gewiß nicht ohne Bedeutung. Vermag die Maltase Isomaltose wieder zu spalten und die Kefirlaktase die Isolaktose? Bis vor kurzem waren das ungelöste Probleme. Eine völlige Klarlegung der eben genannten Fermentsynthesen, und zwar speziell der Bildung der Maltose resp. Isomaltose verdanken wir den Untersuchungen von *E. F. Armstrong*[2]), auf die wir ihrer großen Wichtigkeit wegen etwas näher eingehen wollen. *Armstrong* geht von der bis jetzt bei unseren Erörterungen über den Traubenzucker nicht erwähnten Tatsache aus, daß die Glukose in stereoisomeren Formen existieren kann. Kristallisiert man Traubenzucker aus Alkohol, so erhält man nur die eine Form, die α-Form. Wird sie einige Tage bei 105° gehalten, so geht sie in die β-Form über. Beide Modifikationen unterscheiden sich durch ihr Drehungsvermögen. Man hat diese Art der Stereoisomerie auch durch Formeln darzustellen gesucht. Eine befriedigende Erklärung steht noch aus. Wird nun Glukose in salzsaurem Methylalkohol gelöst, so entstehen die den beiden Formen entsprechenden Methylglukoside. Von diesen wird, wie schon erwähnt, die eine nur von Maltase, die andere nur von Emulsin gespalten. Die von

---

[1]) Vgl. Vorlesung III, S. 38, 39.

[2]) *Edward Frankland Armstrong:* Studien über Enzymwirkung. Die synthetische Wirkung von Säuren, verglichen mit derjenigen der Enzyme. Synthese von Maltose und Isomaltose. Proceed. of the Royal Soc. **76**. (B.) 592. 1905. — Vgl. auch Studien über Enzymwirkung. Die Beziehung der stereoisomeren α- und β-Glukoside zu den entsprechenden Glukosen. Proceed. Chem. Soc. **19**. 209. 1903 und Journal of the Chemical Soc. **83**. 1305. 1903.

der Maltase gespaltene Form ist die α-Form. Übertragen wir diese Beobachtungen auf die Maltose und die Isomaltose, dann können wir die erstere auffassen als Glukose-α-Glukosid und letztere als Glukose-β-Glukosid. Auch hier kann die Maltase nur die α-Form spalten, während das β-Glukosid für sie unangreifbar ist. Nun bildet die Maltase synthetisch gerade das β-Glukosid, d. h. das Glukosid, das für sie unangreifbar ist. Eine volle Klarlegung dieser Beziehung gaben folgende Experimente. Wurde Glukose mit konzentrierter Salzsäure versetzt und bei 0° noch Salzsäure eingeleitet, so konnte nach längerem Stehen bei 10° der Nachweis erbracht werden, daß die Flüssigkeit neben unveränderter Glukose beide Glukoside, sowohl Maltose als Isomaltose enthielt. Die Salzsäure wählt nicht aus, sie verarbeitet sowohl die α- wie die β-Form der Glukose. Daß beide Biosen sich in der Tat gebildet hatten, ließ sich dadurch beweisen, daß sowohl Maltase als Emulsin Glukose erzeugten. Wurde nun Glukose mit Hefemaltase 2—3 Monate bei 25° gehalten, so ließ sich nach der Entfernung des unveränderten Traubenzuckers durch Saccharomyces intermedians Isomaltose nachweisen. Emulsin bildete Traubenzucker aus ihr, nicht aber Maltase. Wurde hingegen die Glukose mit Emulsin aufbewahrt, so bildete sich Maltose. Die vorliegenden Verhältnisse lassen sich aus der folgenden Übersicht entnehmen:



Jedes der beiden Fermente, die Maltase und das Emulsin, baut diejenige Biose auf, die sie nicht mehr spalten kann. Die Synthese durch Fermente unterscheidet sich somit, soweit unsere Kenntnisse reichen, von dem durch echte Katalysatoren bewirkten Aufbau.

Wir sind deshalb auf diese Verhältnisse näher eingegangen, um zu zeigen, daß wir vorläufig nicht berechtigt sind, in den Zellen durch ein einziges Ferment je nach den äußeren Verhältnissen Ab- und Aufbau vollziehen zu lassen. Wir haben hierfür keine Anhaltspunkte. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, daß in den Geweben und Zellen diese Prozesse anders verlaufen. Diese Voraussetzung berechtigt uns jedoch vorläufig nicht, die ganzen Stoffwechselvorgänge in den Geweben und Zellen als Fermentprozesse aufzufassen. Es ist gerade an dieser Stelle durchaus notwendig, voll und klar bei den Tatsachen zu bleiben und nicht dem kühnen Flug

plausibler Hypothesen zu folgen, deren Wert gerade hier ein problematischer ist, weil eine Unsumme von Vorarbeit noch fehlt. Auch wenn wir die Fermentreaktionen immer weiter ausdehnen können, so bleibt das große Rätsel der Herkunft und Bildung der Fermente und vor allem die alles in sich fassende Frage nach ihrer chemischen Struktur ungelöst.

Wenden wir uns nun zu den einzelnen Gruppen von Fermenten. Wir sind ihnen bei der Verfolgung der organischen Nahrungsstoffe auf ihren Wegen vom Darmkanal an bis in die Gewebe hinein oft begegnet. Es erübrigt uns hier nur, sie alle in übersichtlicher Weise zusammenzufassen.[1]) Wir können die Fermente in zwei große Hauptgruppen teilen: 1. in hydrolytisch und 2. in oxydierend wirkende Fermente. Erstere lassen sich je nach ihrem Angriffsobjekt weiter gruppieren in a) am Abbau der Kohlehydrate beteiligte Fermente. Hierher gehören die diastatischen Fermente. Sie bauen Stärke zu Dextrinen und Maltose ab. Die Spaltung der Maltose in zwei Moleküle Traubenzucker übernimmt die Maltase. Der Rohzucker wird durch die Invertase in je ein Molekül d-Glukose und ein Molekül d-Fruktose zerlegt. In diese Gruppe von Fermenten gehören noch eine Anzahl weniger genau studierte, so die Cellulase, welche die Cellulose, die Inulinase, die das Inulin, die Seminase, welche die Mannane und Galaktane zerlegt, und schließlich die Pektinase, die den Abbau des Pektins vollzieht. Es seien ferner noch die Trehalase, Melibiase und Laktase erwähnt, die die ihren Namen entsprechenden Zuckerarten spalten. Besondere Enzyme sind ferner für den Abbau der Glukoside bekannt, ferner für die Spaltung des Harnstoffs in Ammoniumkarbonat (Urease). Eine weitere große Gruppe von nach ihren Angriffsobjekten zusammengehörenden Fermenten sind die dem Abbau der Eiweißstoffe dienenden, die proteolytischen Fermente. Hierhin gehört das Pepsin, das Trypsin, das Labferment, das Fibrinferment und die die Pektinstoffe hydrolysierende Pektase. Die fettspaltenden Fermente bilden ebenfalls eine Gruppe für sich. Ferner ist zu erwähnen das Milchsäureferment, das aus Zucker Milchsäure bildet. Es greift alle einfachen Hexosen an, ferner auch Pentosen, dagegen nicht Rohrzucker und Milchzucker. Es liefert fast stets die α-Oxypropionsäure: $CH_3 . CH OH . COOH$. Es ist übrigens sehr fraglich, ob die Milchsäuregärung als ein einheitlicher Prozeß aufgefaßt werden darf.

Die zweite große Gruppe umfaßt die schon ausführlich besprochenen Oxydationsfermente. Sie können entweder ihren Sauerstoff der atmosphärischen Luft oder zersetztem Wasserstoffsuperoxyd entnehmen. Zu ersteren gehören die echten Oxydasen, die als Sauerstoffüberträger in den Zellen und Geweben wirken. Auch bei der Essigsäuregärung des Äthylalkohols wird der Sauerstoff der Luft verwendet.

Einen ganz speziellen Prozeß stellt die alkoholische Gärung dar. Sie ist ein komplizierter Vorgang und läßt sich vorläufig nicht ohne weiteres in eine der bestehenden Gruppen einreihen. Da, wie wir bereits erwähnt

[1]) Vgl. *Oppenheimer:* l. c.

haben, der alkoholischen Gärung in pflanzlichen und tierischen Geweben eine einstweilen nicht abzuschätzende Rolle zukommt[1]), und ein Einblick in diesen Prozeß uns zugleich ein genaues Bild des Vorganges einer Fermentreaktion gibt, wollen wir sie an dieser Stelle kurz besprechen. Sie folgt der Formel:

$$C_6H_{12}O_6 = 2\,C_2H_5OH + 2\,CO_2.$$

Der ganze Vorgang der alkoholischen Gärung war bis in jüngster Zeit in ein großes Dunkel gehüllt. Erst jüngst ist es *E. Buchner* und *J. Meisenheimer*[2]) gelungen, wenigstens den Weg zu weisen, nach welchem die Spaltung vor sich geht. Sie fanden nämlich bei der zellfreien Gärung regelmäßig inaktive Milchsäure. Sie schließen daraus, daß diese ein normales Zwischenprodukt darstellt, und formulieren den Verlauf der alkoholischen Gärung wie folgt:

CHO	OH		COOH		COOH	OH		CO_2
	OH					H		CH_2OH
CHOH			CH.OH		CH.OH		⟶	
	H							
CHOH	H		CH_2	H	CH_3			CH_3
		⟶		⟶				
CHOH	OH		CO	OH	COOH	OH		
	OH					H		CO_2
CHOH			CH.OH		CH.OH		⟶	
	H							CH_2OH
CH_2OH	H		CH_3		CH_3			
								CH_3
Glukose			Hypothetisches Zwischenprodukt $+ 5\,H_2O$		2 Moleküle Milchsäure			Äthylalkohol $+ CO_2$.

Jedenfalls ist die alkoholische Gärung ein recht komplizierter Vorgang, und es ist jetzt sogar in Frage gestellt, ob sie als einheitlicher Prozeß aufzufassen ist, oder ob nicht vielmehr mehrere Fermente beteiligt sind. Es könnte das eine Ferment den Zucker in Milchsäure, und ein zweites diese in Alkohol überführen. Die alkoholische Gärung liefert Nebenprodukte. Als solche sind beobachtet Glyzerin, Bernsteinsäure und Essigsäure. Verwendet man Zymase, so treten diese Produkte fast ganz zurück. Sie haben offenbar an der Gärung als solcher keinen Anteil, sondern hängen mit anderen Stoffwechselvorgängen der Hefe zusammen.[3])

---

[1]) Vgl. Vorlesung IV, S. 79.

[2]) *Eduard Buchner* und *Jakob Meisenheimer:* Die chemischen Vorgänge bei der alkoholischen Gärung. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **37.** 417. 1904.

[3]) Vgl. bezüglich der älteren Anschauungen über die alkoholische Gärung: *C. v. Nägeli:* Theorie der Gärung. Ein Beitrag zur Molekularphysiologie. R. Oldenbourg. München 1879.

Vorlesung XXI.

Die Funktionen des Darmes und seiner Hilfsorgane.

I.

Wir haben bis jetzt die Umwandlung jedes einzelnen Nahrungsstoffes im Darmkanal für sich verfolgt und von hier aus die Resorption, Assimilation und das weitere Schicksal wiederum für jeden Nahrungsstoff für sich bis zu den Endprodukten des Stoffwechsels betrachtet. Eine solche Darstellungsweise hat den Vorzug, daß sie uns ein klares Bild des Verhaltens eines bestimmten Nahrungsstoffes im tierischen Organismus nach allen Richtungen gibt und uns leichter die Beziehungen der einzelnen Organe zu den Vertretern der übrigen Gruppen von Nahrungsstoffen und zu den Funktionen vermittelt. Andrerseits konnten wir, um Wiederholungen zu vermeiden, manchen sehr wesentlichen Punkt nur kurz andeuten und auf manche wichtige Beobachtung überhaupt nicht eingehen. Wir werden nun im folgenden die Funktionen jedes einzelnen Organs des tierischen Organismus für sich betrachten und dabei Gelegenheit finden, alles Versäumte nachzuholen und zugleich manche besprochene, scheinbar isolierte Erscheinung mit ganz analogen zu einer Einheit verknüpfen. Es hält außerordentlich schwer, ja, es ist ganz unmöglich, irgend eine scharfe Grenze zwischen der reinen Physiologie und der physiologischen Chemie zu ziehen. Die Zeiten sind längst vorbei, in denen man als die vornehmste Aufgabe des letzteren Zweiges der gesamten Biologie die Erforschung der Zusammensetzung der einzelnen Organe, der Körperflüssigkeiten, der Ex- und Sekrete betrachtete. Längst sind durch die Verfolgung der Beziehungen der verschiedenen Gruppen von Nahrungsstoffen zueinander und deren Umwandlungen im Organismus neue Probleme in das Gebiet der physiologischen Chemie hineingetragen worden. Mit der Lösung dieser für den ganzen Stoffwechsel fundamental wichtigen Aufgabe ist jedoch, wie wir später noch eingehender sehen werden, die Grenze des Arbeitsfeldes des physiologischen Chemikers keineswegs gegeben. Mehr und mehr nimmt die physiologische Chemie Anteil an der Aufklärung einzelner Organfunktionen. Mancher scheinbar sehr verwickelte Prozeß ist durch die neuere Forschung unserem Verständnis näher gebracht worden und für manche Funktionen, von denen man keinen direkten Zusammenhang mit chemischen Vorgängen

vermutete, eröffnen sich nach neueren Beobachtungen ganz neue Perspektiven gerade von der chemischen Betrachtungsweise aus. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die physiologische Chemie noch viel inniger mit der reinen Physiologie verschmelzen muß und auch wird, sollen die Früchte, die auf beiden Gebieten reifen, ihren vollen Nutzen entfalten.

In ganz besonderem Maße drängt sich uns der Vorteil einer solchen weitere Gesichtspunkte umfassenden Betrachtungsweise bei der Verfolgung der Funktionen des gesamten Verdauungskanales mit all seinen Hilfsorganen auf. Sie sind recht mannigfacher Natur und je nach dem einzelnen Abschnitt des ganzen Verdauungstraktus verschieden. Beginnen wir mit den Funktionen des obersten Teiles des Anfangsdarmes, der Mundhöhle. In ihr werden die Speisen, die wir uns bereits in mannigfachster Weise zubereitet zuführen, völlig zerkleinert und vor allem innig mit Speichel vermischt. Es wird der Bissen geformt. Der Speichel entstammt den verschiedenen Drüsen und Drüschen der Mundhöle. Letztere liegen in der Mundschleimhaut. Von den ersteren existieren drei Paare, welche sich vor allem durch die Art ihres Sekretes unterscheiden. Die Parotis, Ohrspeicheldrüse, liefert ganz allgemein ein dünnes, hauptsächlich Eiweißstoffe und Salze enthaltendes Sekret. Man bezeichnet sie direkt als Eiweißdrüse. Kleine derartige Drüsen finden sich auch in der Nasen- und Zungenschleimhaut. Die andere Gruppe von Drüsen umfaßt die sog. Schleimdrüsen. Sie sondern im Gegensatz zu ersteren ein mehr oder weniger fadenziehendes Sekret ab. Diese Eigenschaft wird durch dessen Gehalt an Mucin bedingt. Hierher gehört bei fast allen Tieren die Glandula submaxillaris und die Sublingualdrüse. Kleine Schleimdrüschen finden sich in der Schleimhaut der Mundhöhle, des Schlundes und der Speiseröhre zerstreut. Diese Trennung ist übrigens keine scharfe. So enthält die Unterkieferdrüse des Menschen sowohl Drüsenzellen, welche ein klares, dünnes, eiweißreiches Sekret liefern, als auch schleimliefernde.

Die Untersuchung des Sekretes jeder einzelnen Drüse ist möglich durch Anlegung von Fisteln in den Ausführungsgängen oder noch einfacher durch die Einführung einer Kanüle in diese von der Mündung aus. Normalerweise kommt ein Gemisch der Sekrete aller Drüsenarten zur Wirkung. Die Beteiligung der einzelnen Drüsen an der Speichelbildung kann eine verschiedene sein. Die Sekretion der Speicheldrüsen ist von mannigfachen äußeren Umständen abhängig, auf die in neuester Zeit vor allem *J. P. Pawlow*[1]) unsere Aufmerksamkeit hingelenkt hat. Die Speicheldrüsen sind in ihrer Funktion von Nerveneinflüssen abhängig. Die Innervation jeder einzelnen Speicheldrüse ist eine doppelte. Zu jeder führen cerebrale Fasern und sympathische. Die Glandula submaxillaris erhält durch die Chorda tympani Facialisfasern und anderenteils vom N. sympathicus aus mit den Gefäßen in die Drüse hineintretende Fasern. Diese doppelte Innervation kommt auch in der Art des Sekretes zum Ausdruck. Bei der

[1]) *J. P. Pawlow:* Psychische Erregung der Speicheldrüsen. Ergebnisse der Physiologie. (Asher & Spiro.) Jahrg. III. Abt. 1. S. 177. 1904.

Reizung der cerebralen Fasern, also der Chorda tympani, erhält man eine reichliche Abscheidung eines dünnflüssigen Sekretes, während nach Sympathicusreizung nur wenige Tropfen einer zähen, an Salzen und Mucin reichen Flüssigkeit auftreten. Ganz analog verhält sich die Sublingualdrüse. Der Parotis werden die cerebralen Fasern durch den Nervus glossopharyngeus zugeführt.

Eine Zeitlang glaubte man den Einfluß der in die Drüsen eintretenden Nerven auf diese durch deren Wirkung auf die Blutgefäße erklären zu können. Wird nämlich z. B. der Nervus lingualis, der die cerebralen Fasern der Glandula submaxillaris zuführt, durchschnitten, und nun der periphere Stumpf gereizt, so erweitern sich die Blutgefäße der Drüse. Das Blut strömt aus den Venen mit hellroter, an arterielles Blut erinnernder Farbe. Zu gleicher Zeit setzt eine vermehrte Sekretion ein. Reizt man dagegen die Sympathicusfasern, so kontrahieren sich die Gefäße. Der Blutstrom wird verlangsamt, und es fließt aus den Venen wenig dunkelblau gefärbtes Blut ab. Die vorher lebhafte Sekretion wird verlangsamt.[1]) Daß hingegen die Innervation der Gefäße nicht die einzige Funktion der genannten Nerven ist, zeigen die Versuche *Heidenhains*.[2]) Er bewies, daß mit dem Nervus lingualis zwei Arten von Nervenfasern in die Drüse eintreten. Vergiftete er nämlich einen Hund mit Atropin, so trat auf Reizung der Facialisfasern wohl noch eine Beschleunigung des Blutstroms ein, dagegen blieb die vermehrte Speichelsekretion aus. Offenbar führen sowohl der Nervus facialis, als auch der Sympathicus für die Glandula submaxillaris Fasern, die auf die einzelnen Drüsenzellen einen spezifischen Einfluß ausüben. Einstweilen wissen wir über die genaueren Details der Reizübertragung auf diese noch wenig. Es ist noch nicht gelungen, in einwandfreier Weise die anatomischen Beziehungen der Nervenfasern zu den Drüsenzellen klarzulegen.

C. Ludwig und *A. Spiess*[3]) haben nachgewiesen, daß mit der Tätigkeit der Drüse auch deren Temperatur ansteigt. Sie brachten in die größte Vene der Glandula submaxillaris eines Hundes ein Thermometer, ein zweites in den Ausführungsgang dieser Drüse und ein drittes endlich in die Arteria carotis. Reizten sie nun die Facialisfasern, so zeigte mit dem Beginne der Drüsentätigkeit das im Ausführungsgang und in der Vene steckende Thermometer eine höhere Temperatur an als das in der Carotis sich befindliche.

---

[1]) *Claude Bernard:* De l'influence de deux ordres de nerfs qui déterminent les variations du couleur du sang veineux dans les organes glandulaires. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **47**. 245. 1858.

[2]) *R. Heidenhain:* Über die Wirkung einiger Gifte auf die Nerven der Glandula submaxillaris. *Pflügers* Archiv. **5**. 309. 1872 und: Über sekretorische und trophische Drüsennerven. Ebenda. **17**. 1878. — Vgl. auch *A. G. Barbèra:* Eccitabilità secretoria della corda del timpano, del simpatico cervicale e del vago nel digiumo prolungato ed attività secernente delle cellule della glandola sottomascellare, dello stomaco et del pancreas. Bull. scienze med. di Bologna. [8.] **2**. 1. 1902.

[3]) *C. Ludwig* und *A. Spiess:* Sitzungsberichte d. Wiener Akad. (Mathematisch-naturwissensch. Klasse.) **25**. 548. 1857.

Man hat einst geglaubt, die Bildung der Speichelflüssigkeit als einen Filtrationsprozeß betrachten zu dürfen. Sehr bald zeigte es sich jedoch, daß seine Absonderung ganz offenbar einer ganz spezifischen Tätigkeit der Drüsenzellen zukommt. Dafür spricht einmal die Zusammensetzung des Speichels. Sie ist gänzlich von derjenigen des Blutserums und der Lymphe verschieden und kann nur entstanden sein durch eine ganz spezifische Auswahl der einzelnen Bestandteile aus den genannten Flüssigkeiten von seiten der Drüsenzellen. Diese müssen sogar einzelne Produkte erst erzeugen. Wir können hier nicht auf alle Beweise eingehen, welche gegen einen Filtrationsprozeß bei der Speichelabsonderung sprechen. Wir können nur einige kurz streifen. So ist nachgewiesen worden, daß, wenn man den Ausführungsgang der Submaxillarisdrüse mit einem Quecksilbermanometer verbindet, dann nach Reizung der cerebralen Absonderungsnerven das Quecksilber im Manometer in kürzester Zeit um 100 und mehr Millimeter höher steigen kann, als in einem gleichzeitig mit der Arteria carotis verbundenen Manometer. Es tritt somit bei der Absonderung des Speichels eine ganz bedeutende Drucksteigerung auf.[1]) Sehr wichtig ist auch, daß die Reizung der Absonderungsnerven auch dann von Erfolg begleitet ist, wenn die Versuche an völlig entbluteten Tieren vorgenommen werden. Daß in der Tat die Drüsenzellen bei der Bereitung des Speichels selbst tätig sind, beweist die mikroskopische Betrachtung derselben in Ruhe und in Tätigkeit.[2]) Wir verdanken diese interessanten Untersuchungen *Heidenhain*.[3]) Er beschreibt den Inhalt der Zellen der Eiweißdrüsen im Ruhezustand und nach erfolgter Sekretion an Hand von Alkoholkarminpräparaten. Bei ersterem sieht man in einer hellen, ungefärbten Grundlage eine spärliche, feinkörnige Substanz. Der Kern selbst erscheint als unregelmäßig zackiges Gebilde ohne deutliche Kernkörperchen. Fertigt man sich nach derselben Methode Präparate von einer Drüse an, die man durch Nervenreizung zu vermehrter Tätigkeit gebracht hat, so ergibt sich ein ganz anderes Bild. Die Größe der Zellen hat einmal in mehr oder weniger großem Umfange abgenommen. Der Kern erscheint nicht mehr zackig, sondern rund. Die Kernkörperchen sind scharf ausgeprägt, und vor allem fällt eine An-

---

[1]) Wir möchten nach dieser Richtung auch auf die Entstehung der Retentionszysten hinweisen, welche z. B. an der Parotis recht oft zur Beobachtung kommen, wenn der Ausführungsgang eines Drüsenläppchens aus irgend einem Grunde, z. B. infolge von Entzündung, zum Verschluß kommt. Wäre die Speichelsekretion ein einfacher Filtrationsvorgang, dann müßten wir erwarten, daß sie in solch einem abgeschlossenen Raume bald zum Stillstand kommt. Wir sehen jedoch die Sekretion fortdauern. Von den sich entwickelnden Druckverhältnissen gibt uns die allmählich auftretende gewaltige Erweiterung des abgeschlossenen Bezirkes Kunde. Wenn auch später sekundäre Veränderungen auftreten und andere Bedingungen schaffen, so gilt doch unsere Betrachtung den Anfängen der Bildung der Zysten.

[2]) Vgl. *A. Noll:* Die Sekretion der Drüsenzelle. Ergebnisse der Physiologie. (Asher & Spiro.) Jg. **IV**. 84. 1905.

[3]) *R. Heidenhain:* Über einige Verhältnisse des Baues und der Tätigkeit der Speicheldrüsen. Zentralbl. f. d. mediz. Wissensch. Nr. 9. 130. 1866. — Vgl. *R. Heidenhain* in *Hermanns* Handbuch der Physiologie. 5. I. 64. 1883.

häufung von körniger Substanz speziell in der Umgebung des Kerns auf, so daß die Zelle ganz trübe erscheint. Ganz ebenso zeigen auch die Schleimdrüsen Veränderungen. In Ruhe sind ihre Drüsenzellen groß und hell. Ihr Kern ist abgeplattet und wandständig. Das Protoplasma ist an Menge sehr gering. Den Hauptanteil an der Zusammensetzung der Zellen hat eine helle Substanz. Sie stellt das Sekretionsmaterial der Drüsenzellen vor. Treten diese in Tätigkeit, dann werden die Kerne rund. Die Kernkörperchen werden deutlicher und zugleich rückt der Kern mehr nach der Mitte der Zellen. Diese verkleinern sich unter Abgabe der genannten hellen Substanz. Zugleich tritt eine Vermehrung des Protoplasmas ein — offenbar der Beginn der Erzeugung neuen Sekretes. Untersucht man statt gehärteter Präparate frisches Material, so erhält man ganz entsprechende Befunde. Die Bilder, die die Zellen bieten, sind allerdings etwas andere. So sieht man an Stelle der genannten hellen Substanz nur kleine Körnchen. Sie stellen das von den Drüsenzellen erzeugte Sekretionsmaterial dar. In der Ruhe bilden sie dieses beständig, um es bei ihrer Tätigkeit abzugeben. Man hat viel darüber diskutiert, ob bei der Sekretion die Drüsenzelle als solche sich gewissermaßen entleert, d. h. ihren eigenen Bestand abgibt, oder aber, ob man anzunehmen hat, daß die Zelle als solche mit ihrem Protoplasma und ihrem Kern erhalten bleibt und nur das von ihr erzeugte spezifische Sekret abgibt. Nach allen Beobachtungen dürfte die letztere Auffassung die richtige sein, denn, wenn die Zellen selbst zugrunde gehen sollten, müßten wir in lebhaft tätigen Drüsen die Zeichen einer umfangreichen Erneuerung des Zellmaterials erwarten. In der Tat sieht man nur selten Kernteilungsfiguren.

Die Zellen der verschiedenartigen Drüsen des tierischen Organismus nehmen gewiß gegenüber den Zellen der übrigen Gewebe keine Sonderstellung ein. Wir wissen, daß die verschiedenartigsten Zellen beständig bestimmte Produkte erzeugen, die am gesamten Stoffwechsel und den einzelnen Funktionen in ganz bestimmter Weise mitwirken. Wir wissen z. B., daß viele Zellen Fermente nach außen abgeben, andere erzeugen Verbindungen einfacherer Konstitution, wie z. B. die Zellen der Nebenniere das Adrenalin und die des Darmes das Sekretin. Die Bildung dieser Produkte, die unmittelbar mit der Zelltätigkeit zusammenhängen, entzieht sich nur deshalb unserer Beobachtung, weil ihre Mengen viel zu klein sind und zum Teil, wie bei der Bildung der Verdauungsfermente, nicht diese allein abgegeben werden, sondern zugleich mit anderen, an Menge weit überwiegenden Stoffen.

Wir dürfen auch die Bildung der Sekrete durch die Drüsenzellen in ganz analoger Weise auffassen und sie auf die Tätigkeit der Zellen, im engeren Sinne des Protoplasmas und des Zellkerns, zurückführen. Wir möchten, um Mißverständnisse zu vermeiden, nicht, wie es gewöhnlich geschieht, von einer Umwandlung des Protoplasmas in die einzelnen Sekrete sprechen, sondern von dessen Erzeugung durch die Zelltätigkeit. Wir müssen uns vorstellen, daß der Drüsenzelle beständig vom Blute aus Materialien zur Sekretbildung zugeführt werden. Sie nimmt diese nach

ihren Bedürfnissen in sich auf und läßt durch gewiß sehr verwickelte Prozesse aus diesen Stoffen das spezifische Sekret hervorgehen. Zurück bleibt das Protoplasma mit dem Zellkern, die beide in sich alle Vorbedingungen zu einer neuen Bildung von Sekret bergen. Würden wir annehmen, daß die einzelne Zelle fortwährend als Ganzes in das Sekret übergeht, so müßten wir zu sehr komplizierten Erklärungsversuchen greifen. Es kann ja keinem Zweifel unterliegen, daß auch bei dieser Sekretbildung Fermentwirkungen eine große Rolle spielen. So wird die Drüsenzelle z. B. die Eiweißkörper des Serums gewiß zunächst abbauen müssen, um durch Zusammenfügung der gebildeten Bruchstücke das Mucin ihres Sekretes zu bilden. Daß ganz offenbar ganz beträchtliche Umwandlungen vor sich gehen müssen, beweist u. a. der Umstand, daß das Mucin einen hohen Gehalt an Glukosamin aufweist, während in den Serumeiweißkörpern nur ganz geringe Mengen dieser Aminohexose aufgefunden worden sind. Es ist denkbar, daß die Serumeiweißkörper noch unbekannte Vorstufen des Glukosamins enthalten, es ist jedoch auch möglich, daß wir hier eine Phase in der Umbildung einer Aminosäure in Zucker vor uns haben. Jedenfalls verdient die Bildung der Mucine mit ihrer eigenartigen Zusammensetzung nach dieser Richtung die größte Beachtung.

Es ist nicht anzunehmen, daß bei lebhafter Drüsentätigkeit neben der Sekretbildung nun fortwährend auch die Zellen als solche von Grund aus aufgebaut werden. Damit soll natürlich nicht die Auffassung vertreten werden, daß die Drüsenzellen als solche beständige Gebilde wären. Wir zweifeln nicht daran, daß auch sie, wie alle Körperzellen, ihre Bestände fortwährend erneuern und bald da und dort auch eine Zelle vollständig zerfällt, um neu zu erstehen.

Die Abnahme der einzelnen Drüsenzellen an Volumen bei ihrer Tätigkeit kommt auch im Gesamtgewicht der Drüse zum Ausdruck. Wird die eine Glandula submaxillaris durch Reizung der Facialisfasern zu reger Tätigkeit gebracht, so zeigt sie gegenüber der ruhenden ein vermindertes Gewicht.

Wir müssen uns die Frage vorlegen, in welcher Weise die Innervation der Speicheldrüsen normalerweise veranlaßt wird. Es ist das große Verdienst des russischen Physiologen *Pawlow*, nicht nur die Operationstechnik bis in alle Einzelheiten hinaus derartig vervielfältigt und ausgebaut zu haben, daß es nun möglich ist, unter rein physiologischen Bedingungen die Funktionen der verschiedenen Verdauungsdrüsen zu verfolgen, sondern auch in ganz eigenartiger Weise die Abhängigkeit der Tätigkeit derselben von bestimmten äußeren Bedingungen festgestellt und analysiert zu haben. Wir wissen allerdings schon lange, daß die Tätigkeit der Speicheldrüsen durch bestimmte Geruchs- und Geschmackseindrücke und auch allein durch bestimmte Vorstellungen stark angeregt werden kann. *Pawlows* Verdienst ist es, die hervorragende Anpassungsfähigkeit der Speicheldrüse an ihre Arbeit in klarer Weise durch das Experiment demonstriert zu haben. Er weist unter anderem auf folgende Beobach-

tungen hin. Verabreicht man einem Hunde trockene, feste Nahrung, so ergießt sich sofort ein ganzer Strom von Speichel, während umgekehrt wasserreiche Nahrung nur eine ganz geringe Speichelsekretion zur Folge hat. Chemisch stark reizende Stoffe, wie Säuren, Alkalien rufen entsprechend der Stärke der Reizwirkung eine reichliche Speichelbildung hervor. Der Organismus sucht sich auf diese Weise vor der schädigenden Wirkung dieser Stoffe zu schützen. Er verdünnt sie erstens und spült den Mund von ihnen möglichst aus. Gibt man einem Hunde Quarzsteinchen in den Mund, dann läßt er diese allmählich aus dem Munde herausfallen, ohne daß es hierbei zur Speichelsekretion käme. Werden die Steinchen vorher zermahlen und als Sand in den Mund gebracht, dann setzt sofort eine energische Speichelsekretion ein. Der Zweck ist klar, der Sand wird weggespült, die Steinchen dagegen können durch die Zunge allein herausbefördert werden. Bei all diesen Erscheinungen fällt uns das Zweckmäßige des ganzen Mechanismus auf. Dieser Umstand wird noch ausgesprochener, wenn wir darauf hinweisen, daß der Speichel unter den verschiedenen Bedingungen nicht nur in seiner Menge sich dem Einzelfalle anpaßt, sondern auch in seiner Zusammensetzung. Bald enthält er viel Mucin, bald wenig, je nachdem es die Umstände erfordern. Wir haben uns den ganzen Vorgang so vorzustellen, daß durch die Reize, seien es thermische, mechanische oder chemische, die Endapparate von zentripetalen Nerven der Mundschleimhaut erregt werden. Von hier aus werden sie dem Zentralorgan des Nervensystems übermittelt und greifen nun durch Vermittlung zentrifugaler Nerven auf die einzelnen Speicheldrüsen selbst über. Wir bezeichnen eine solche Reizübertragung ganz allgemein als einen Reflexakt.

Uns interessiert hier in erster Linie, daß es möglich ist, durch verschiedenartige äußere Einwirkungen die Tätigkeit der einzelnen Drüsenzellen derartig zu beeinflussen, daß sie sich in der Zusammensetzung ihres Sekretes von Fall zu Fall anpassen. Wir können vorläufig über das Wesen dieses Anpassungsvorganges nur Vermutungen äußern. Der Speichel selbst enthält neben anorganischen Salzen und Wasser, wie wir gesehen haben, stets auch organische Bestandteile. Wir wollen auch wiederholen, daß der Speichel ein Stärke spaltendes Ferment besitzt, die Diastase. Besonders auffallend ist der Umstand, daß er stets kleine Mengen Rhodankali aufweist. Wir wissen weder über dessen Entstehung noch über dessen Bedeutung etwas.

In diesem Zusammenhang wollen wir einiger Beobachtungen über Sekrete der Mundhöhle bei einigen Wirbellosen gedenken. Sie sind deshalb von besonderem Werte, weil sie die bedeutungsvolle Arbeit der Drüsenzellen unserem Verständnis in ganz besonders klarer Weise nahe bringen. Es handelt sich um die Bereitung starker Säuren durch Zellarbeit aus einem Material, das diese sicher nicht vorgebildet enthält. Schon *Troschel*[1]) bemerkte bei der Untersuchung einer Schneckenart, Dolium

[1]) *Troschel: Poggendorffs* Annalen. **93**. 614. 1854 und Journal f. prakt. Chemie. **63**. 170. 1854. Vgl. auch *S. de Luca* und *P. Panceri:* Recherches sur la salive et sur

galea, daß dieses Tier einen Strahl einer wasserklaren Flüssigkeit aus der Mundhöhle ausspritzte. Sie reagierte stark sauer und bewirkte beim Auffallen auf den mit Kalkplatten bedeckten Fußboden lebhaftes Aufbrausen unter Kohlensäureentwicklung. Dieses Sekret wird von zwei großen drüsigen Organen erzeugt, die neben dem Magen liegen. Ihr Ausführungsgang steigt zu beiden Seiten der Speiseröhre empor und ergießt sich in die Mundhöhle. Das Sekret enthält Schwefelsäure, und zwar sind bis 4·1% an freier Säure gefunden worden. Daneben finden sich noch 0·4—0·6% Salzsäure. Auch andere Schneckenarten erzeugen Säuren. Einige dieser „Säureschnecken" sind in neuerer Zeit eingehend von *Fr. N. Schulz*[1]) untersucht worden. Besonders eingehend verfolgte er die Tätigkeit der Säure produzierenden Drüsen bei der Nacktschnecke, Pleurobranchaea Meckelii aus der Ordnung der Opisthobranchier. Die Schnecke rollt sich bei Berührung zusammen. Drückt man das Tier etwas, so überzieht sich seine Oberfläche nach kurzer Zeit mit einem schleimigen, sauer reagierenden Sekret. Es stammt von Drüsen her, die in der Haut sehr zahlreich vorhanden sind. Außer diesem Sekret entleert das Tier auch aus dem Pharynx einen sehr stark sauer reagierenden Saft. Er rührt von drüsenartigen Gebilden her, die aus langen Schläuchen bestehen. Diese sind von einem stark entwickelten kontraktilen Netz umsponnen. Die einzelnen Drüsenzellen enthalten im wesentlichen eine Flüssigkeit. Das Protoplasma selbst ist an Menge sehr gering. Wird die Drüse gereizt, so kontrahiert sich das genannte Netzwerk und die in Form einer großen und von kleineren Vakuolen vorhandene Flüssigkeit, das Sekret der Drüsenzelle, entleert sich nach dem Ausführungsgang. Offenbar wird hier das Sekret rein mechanisch aus der Zelle herausgeschafft. Nach der Erschlaffung des kontrahierten Drüsenschlauches bleiben von der Zelle zunächst nur das spärliche Protoplasma und der Zellkern übrig, und nun beginnt von neuem die Sekretbildung. Mehrere Beobachtungen deuten darauf hin, daß bei diesem Prozesse dem Kern eine bedeutende Rolle zukommt. Das produzierte Sekret enthält Schwefelsäure. Es fragt sich, aus welcher Quelle sie stammt. In Betracht kommen anorganische schwefelsaure Salze und organische Schwefelverbindungen, vor allem der Eiweißstoffe. Letztere fallen wohl kaum in Betracht. Jedenfalls dürfte die Hauptmenge der gebildeten Schwefelsäure aus schwefelsauren Salzen hervorgehen, denn die Menge der sezernierten Säure ist viel zu groß und der Schwefelgehalt des Eiweiß zu klein, als daß an die Bildung der Schwefelsäure durch oxydativen Abbau, z. B. des Cystins, zu denken wäre. Es geht dies ferner daraus hervor, daß die Sekretion auch im Hunger weiter fortdauert. Würde das Eiweiß den Schwefel zur Schwefelsäurebildung liefern, so würden wir erwarten, daß die Sekretion bald versiegen würde. Es ist noch

---

les organes salivaires du Dolium galea. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **65**. 577 und 712. 1867.

[1]) *Fr. N. Schulz:* Beiträge zur Kenntnis der Anatomie und Physiologie einiger Säureschnecken des Golfes von Neapel. I. Teil. Die Säureproduktion bei Pleurobranchaea Meckelii und einigen anderen Meeresschnecken. Zeitschr. f. allgem. Physiol. **5**. 206. 1905.

gänzlich unaufgeklärt, in welcher Weise die Drüsenzellen die freie Schwefelsäure erzeugen. Wir werden sehen, daß wir bei der Diskussion der Frage nach der Entstehung der Salzsäure des Magens ebenfalls zu dem Resultate gelangen werden, daß ihre Bildung uns einstweilen noch unklar ist. Man hat daran gedacht, die Abscheidung dieser starken Säuren durch das Gesetz der Massenwirkung zu erklären. Wir wissen, daß aus Salzen der Mineralsäuren z. B. durch die Einwirkung großer Kohlensäuremengen Mineralsäure in geringer Menge in Freiheit gesetzt werden kann. Auch wissen wir, daß durch Ionisierung stets geringe Mengen von Säureionen im Organismus erzeugt werden können. Wir wollen nicht leugnen, daß vielleicht ein Teil der freien Säuren dieser Sekrete so entsteht, ja, es wäre denkbar, daß alle freie Säure in letzter Linie auf derartige Prozesse zurückzuführen ist, wenn wir annehmen, daß die gebildeten kleinen Säuremengen auf irgend eine Art stets fortgeschafft und so neue Säuremengen frei werden. Aber selbst mit dieser Annahme, die sofort eine Hilfshypothese — die fortwährende Beseitigung der gebildeten kleinen Säuremengen verlangt, sind wir nicht imstande, den ganzen Vorgang zu erklären. Eine spezifische Wirkung der Drüsenzellen liegt auf alle Fälle vor. Sie bilden nur Schwefelsäure und keine andere Säure und die Drüsen des Magens nur Salzsäure. Man könnte daran denken, daß die Zellmembran dieser Drüsenzellen nur für bestimmte Ionen durchlässig ist. Man hat z. B. behauptet, daß die Magenwand für Cl-Ionen undurchlässig sei, und sich so die Entstehung der Salzsäure des Magens erklärt.[1]) Es hat sich jedoch bald gezeigt, daß eine solche Annahme unhaltbar ist. Wenn wir diese Säurebildung nicht allein für sich betrachten, sondern uns erinnern, daß auch die Entstehung der übrigen Sekretionsprodukte auf eine ganz spezifische und umfangreiche Tätigkeit der Drüsenzellen hinweist, dann bildet die Entstehung der freien Säuren nur ein Glied in der Kette des gesamten Sekretionsvorganges. Sie ist nicht rätselhafter und wunderbarer als z. B. die Bildung des Mucins in den Zellen der Speicheldrüsenzellen. So wenig wir dessen Entstehung vorläufig auf rein physikalische oder chemische Vorgänge zurückführen können, ohne uns von der Tatsache weg zu Analogievorstellungen zu begeben, ist es uns möglich, das Wesen der Säureproduktion klarzustellen.

Es fragt sich nun, welche biologische Bedeutung diesem sauren Sekret bei den Schnecken zukommt. *Troschel*, der Entdecker dieser Säure bildenden Schnecken, war geneigt, anzunehmen, daß es sich um eine Schutzeinrichtung resp. eine Angriffswaffe gegen Feinde handle. Diese Vorstellung dürfte in diesem Sinne kaum richtig sein. Wenn auch Dolium galea außerhalb des Wassers ihr Sekret von sich spritzen kann, dürfte im Wasser dessen ätzende Wirkung kaum zur Geltung kommen, auch ist der Widerstand, den

---

[1]) Vgl. *Köppe:* Über den osmotischen Druck des Blutplasmas und die Bildung der Salzsäure im Magen. *Pflügers* Archiv. **62**. 567. 1892 und u. a.: *Ladislaus v. Rohrer:* Zur Frage der *Köppe*'schen Theorie der Salzsäureabsonderung. Ebenda. **110**. 416. 1905.

das Wasser bietet, so groß, daß auf eine irgend wie beträchtliche momentane Ausbreitung des Sekretes nicht gerechnet werden kann. Andrerseits ist es möglich, daß die Säurebildung speziell der Hautdrüschen von Pleurobranchaea ein indirektes Schutzmittel in dem Sinne ist, daß diese Nacktschnecke als Nahrung von anderen Tieren gemieden wird. Dem Sekret der großen Schlunddrüse muß unbedingt noch eine andere Bedeutung zukommen. Man hat vermutet, daß es bei der Verdauung eine Rolle spielt. Es ist dies jedoch nach eingehenden Untersuchungen nicht der Fall. *Semon*[1]) glaubte, daß die Bedeutung der Schwefelsäure darin liegt, daß sie auf das Kalkskelett der Tiere, welche die Nahrung dieser Schnecken bilden, einwirkt. Es entsteht aus dem kohlensauren Kalk Calciumsulfat. Den Effekt dieser Umwandlung konnte *Semon* am Kalkskelett eines Seesternes beobachten. Er fand, daß er dieses, nachdem es einige Zeit in schwefelsäurehaltigem Wasser gelegen hatte, ohne weiteres zwischen den Fingern zerbröckeln konnte. Nun hat jedoch die direkte Untersuchung des Inhaltes des Darmes dieser Schnecken keinen Anhaltspunkt für eine solche Wirkung ergeben. Es ließ sich zeigen, daß das Skelett der Nahrungstiere nicht in schwefelsauren Kalk übergeführt war. Es ist somit unwahrscheinlich, daß der Säureproduktion bei den genannten Tieren die von *Semon* zugeschriebene Rolle zukommt. Nun begegnen wir im Tierreich wiederholt Einrichtungen, welche den Zweck haben, Tiere, welche von einer bestimmten Spezies als Nahrung ausersehen sind, durch ganz spezifische Stoffe zu lähmen. Wir erinnern hier nur an die Giftdrüsen der Schlangen. Es ist wohl denkbar, daß den Säuredrüsen der genannten Schnecken dieselbe Bedeutung zukommt. Die Säure wäre dann eine Angriffswaffe.[2]) Viele Seetiere zeigen eine große Empfindlichkeit gegen Säuren. So werden die Echinodermen durch Säuren veranlaßt, ihre Saugfüßchen einzuziehen. Sie lassen sich dann leicht von ihrer Unterlage loslösen.

Kehren wir nun wieder zum Speichel zurück! Seine wesentlichsten Funktionen haben wir bereits erwähnt. Sie sind hauptsächlich mechanischer Art — Einhüllung der gekauten Speise und Formung des Bissens. Sehr wesentlich ist auch die Rolle des Speichels bei der Reinhaltung der Zähne, und zwar wirkt er einesteils rein mechanisch und andernteils verhindert seine Anwesenheit bei normaler Zusammensetzung ganz offenbar ein Überwuchern der Bakterienfauna des Mundes. Es ist wohl möglich, daß die Entstehung der Zahnkaries in vielen Fällen auf eine mangelhafte Bildung und vor allem eine abnorme Beschaffenheit des Speichels zurückzuführen ist. Im übrigen ist die Zahnfäulnis meist bedingt durch einen mangelhaften Aufbau der Zähne selbst. Das Zahngewebe steht dem der Knochen nach seiner Zusammensetzung sehr nahe. Am Aufbau des Zahnes sind bekanntlich drei verschiedene Gewebe beteiligt, wovon das eine, der

---

[1]) *Semon:* Über den Zweck der Ausscheidung von freier Schwefelsäure durch Meeresschnecken. Biol. Zentralblatt. **9**. 80. 1890.

[2]) *W. Preyer:* Die Schwefelsäureausscheidung bei Meeresschnecken. Naturwissenschaftliche Wochenschr. Berlin. 5. 481. 1890.

Zement, dem Knochengewebe direkt entspricht. Auch das Dentin hat im wesentlichen dieselbe Zusammensetzung. Als Bestandteile der Knochen werden angegeben: Calciumphosphat, Magnesiumphosphat, Calciumfluorid, Calciumchlorid, Calciumkarbonat, Eisenoxyd. Ferner findet sich eine organische Grundsubstanz, die beim Kochen Leim liefert. Der Schmelz ist das wasserärmste, an Mineralstoffen reichste Gewebe des Körpers. Er ist unter normalen Verhältnissen sehr widerstandsfähig und schützt den Zahn, solange er intakt ist, vor der Infektion mit Bakterien.[1]) Der Schmelz enthält hauptsächlich Kalksalze. Die Bedeutung eines gut erhaltenen Gebisses für die gesamte Verdauung brauchen wir kaum hervorzuheben. Es ist klar, daß die Zerkleinerung der Speisen von großem Werte für die Raschheit der Einwirkung der Verdauungsfermente ist. Durch die Arbeit der Zähne wird die Speise erst den Verdauungssäften erschlossen. Man könnte daran denken, durch Verabreichung von Speisebrei die Funktion der Zähne zu ersetzen. Wir werden jedoch später sehen, daß die Art und Weise der Verabreichung der Speisen, ihre Zubereitung usw. von größtem Einflusse auf die Bildung der Sekrete der Verdauungsdrüsen, speziell des Magens ist. Eine gleichförmige Nahrung kann unmöglich auf die Dauer unsere Sinne reizen.

Der Speichel wirkt in vielen Fällen auch direkt als Lösungsmittel und vermittelt uns dadurch Geschmackseindrücke, denn wir können nur gelöste Stoffe schmecken. Die peripheren Organe des Geschmackssinnes sind in der ganzen Mundhöhle verbreitet. Wir finden sie auf der Oberfläche der Zunge, an der unteren Fläche der Zungenspitze, in der Schleimhaut des weichen und harten Gaumens, der vorderen Gaumenpfeiler, der Tonsillen, der Uvula, der hintern Rachenwand, ja sogar das Innere des Kehldeckels und der Kehlkopf selbst soll sich an der Geschmacksempfindung beteiligen. Diese weite Verbreitung der Geschmacksperzeptionsorgane findet sich jedoch nur im kindlichen Alter. Beim Erwachsenen ist die Geschmacksempfindung mehr lokalisiert, jedoch offenbar individuell recht verschieden. Die Wangenschleimhaut, die Uvula, die Tonsillen und die Zungenmitte sind fast immer nicht mehr perzeptionsfähig. Die Endapparate des Geschmacksnerven sind die sogenannten Geschmacksknospen oder Schmeckbecher. Als Geschmacksnerv sind beim Menschen der Glossopharyngeus und der Trigeminus erkannt worden. Ersterer innerviert den hinteren Teil der Zunge, letzterer den vorderen. Übrigens scheinen hier individuelle Verschiedenheiten derart zu bestehen, daß einer der beiden Nerven das

[1]) Wir möchten an dieser Stelle die auffallende Tatsache nicht unerwähnt lassen, mit welcher Leichtigkeit gerade Wunden der Schleimhaut des Mundes und auch derjenigen des gesamten Darmkanales heilen, und wie selten es zur Entstehung einer Infektion kommt, trotzdem sehr oft Gelegenheit zu einer solchen gegeben ist. Man könnte geradezu von einer Immunität der Zellen der genannten Schleimhäute und der umliegenden Gewebe sprechen, welche vielleicht eine erworbene und dadurch hervorgebrachte ist, daß die Stoffwechselprodukte der speziell die Mundhöhle bevölkernden Bakterien in verdünntem Zustande an Ort und Stelle zur Resorption gelangen und so eine Immunität erzeugen. Jedenfalls verdient die Resistenz gerade der Organe der Mundhöhle gegen Infektionen Beachtung.

gesamte Gebiet versorgen kann. Die verschiedenartigen Geschmackseindrücke lassen sich im allgemeinen auf vier verschiedene Qualitäten zurückführen, nämlich auf süß, sauer, bitter und salzig. Als besondere Qualität wird oft noch das Alkalische und Metallische aufgeführt. Es ist kaum mehr zweifelhaft, daß diese verschiedenen Geschmacksqualitäten durch verschiedene Nerven vermittelt werden, so daß auch für den Geschmacksnerven das Gesetz der spezifischen Sinnesenergie[1]) gültig ist. Dieses besagt, daß ein und derselbe Reiz bei seiner Einwirkung auf verschiedene Sinnesnerven stets verschiedene Empfindungen hervorruft und andrerseits verschiedenartige Reize bei ihrer Einwirkung auf einen und denselben Sinnesnerven stets dieselbe Empfindung hervorbringen. Die verschiedene Qualität der Empfindung ist also nur bedingt durch die verschiedene Beschaffenheit der Endapparate im zentralen Nervensystem. Außerdem sind die peripheren Aufnahmeapparate so eingerichtet, daß sie nur auf ganz bestimmte Reize reagieren. Man könnte daran denken, gerade durch das Studium der Geschmacksempfindungen unter Berücksichtigung der chemischen Konstitution der eine bestimmte Qualität einer solchen auslösenden Verbindung einen Einblick in die Entstehung, resp. Auslösung eines bestimmten Reizes von einem bestimmten Endaparate aus zu erhalten. Es sind nach dieser Richtung zahlreiche Untersuchungen ausgeführt worden, um bestimmte Beziehungen zwischen der Struktur der die Geschmacksempfindung auslösenden Verbindungen und dieser selbst aufzufinden. Es ist jedoch keineswegs gelungen, solche nachzuweisen.[2]) So schmecken z. B. viele Aminosäuren süß, andere bitter. Süß schmecken Glykokoll, Alanin, α-Aminovaleriansäure, während das in der Natur vorkommende l-Leucin leicht bitter schmeckt. Auffallenderweise schmeckt d-Leucin ganz süß.[3]) Im dl-Leucin, das eine Mischung beider Qualitäten enthält, herrscht der süße Geschmack vor. Wir wollen noch betonen, daß der Geruchssinn sehr eng mit dem Geschmackssinn zusammenarbeitet und beide sehr oft miteinander verwechselt werden. Von Interesse ist es ferner, daß die Geruchs- und Geschmacksnerven schon auf recht kleine Stoffmengen reagieren. Sehr empfindlich ist besonders das Geruchsorgan. *Emil Fischer* und *Penzoldt* fanden z. B., daß Merkaptan noch bei einem Gehalt von 0·000 000 04 *mg* in einem Liter Luft wahrnehmbar ist. Wir werden noch wiederholt auf die Bedeutung der Sinneseindrücke

---

[1]) *Johannes Müller:* Zur vergleichenden Physiologie des Gesichtssinnes. Leipzig. S. 39. 1826. — Vgl. auch *R. Weinmann:* Die Lehre von den spezifischen Sinnesenergien. Hamburg und Leipzig 1895.

[2]) Vgl. *Wilhelm Sternberg:* Beiträge zur Physiologie des süßen Geschmackes. Arch. f. (Anat. u.) Physiologie. **1903**. 538. — Der salzige Geschmack und der Geschmack der Salze. Ebenda. **1904**. 483. — Der Geschmackssinn in der Pharmazie und Pharmakologie. Berichte der Deutschen Pharm. Gesellsch. **15**. 36. 1905. — Die stickstoffhaltigen Süßstoffe. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1905**. 201.

[3]) *Emil Fischer* und *Otto Warburg:* Spaltung des Leucins in die optisch-aktiven Komponenten mittels der Formylverbindung. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **35**. 3997. (4005.) 1905.

für die Funktion der Verdauungsdrüsen zurückkommen. Die Geruchs- und Geschmacksnerven sind vor allem auch wichtige Schutzorgane. Sie weisen uns auf Zersetzungsvorgänge, auf Fäulnis in unserer Nahrung hin und lassen uns auch sonst manche schädliche Stoffe erkennen.

Aus der Mundhöhle gelangen die Speisen durch den Schluckakt in die Speiseröhre und gleiten hier direkt durch die Cardia in den Magen. Während in der Mundhöhle mit Ausnahme einer wenig unfangreichen Verzuckerung der Stärke der eigentliche Verdauungsprozeß noch nicht begonnen hat, setzt er im Magen schon recht energisch ein. Wir wiederholen, daß einesteils die Wirkung der Diastase des Speichels unter Umständen noch längere Zeit fortdauern kann, und daß anderenteils in dem Magen selbst eigene Fermente zur Geltung kommen. Einmal besitzt der Magen nach neueren Untersuchungen ein lipolytisches Ferment. Wir sind einstweilen außerstande, anzugeben, in welchem Umfange es zur Wirkung kommt. Seine Bedeutung ist von jeher recht verschieden beurteilt, ja seine Anwesenheit oft überhaupt bezweifelt worden. Außer der Lipase besitzt der Magen noch Fermente, welche auf die Proteïne der Nahrung einwirken. Es sind dies das Pepsin und das Labferment. Wir haben bereits betont, daß die Existenz des letzteren Fermentes neuerdings bezweifelt wird und vielmehr angenommen wird, daß beide Wirkungen, die milchkoagulierende und die eiweißlösende einem einzigen Fermente zukommen. Wir können uns dieser Anschauung nur dann anschließen, wenn die weiteren Untersuchungen ergeben, daß die Wirkung des Labfermentes der des Pepsins entspricht. Wir wollen uns, bis diese Fragen gelöst sind, an die alte Auffassung halten und einstweilen das Labferment und das Pepsin getrennt verfolgen, obwohl, wie wir schon hervorgehoben, manches für *Pawlows* Auffassung spricht.

Diese Fermente werden von bestimmten Drüsen der Magenschleimhaut abgegeben. Der Magen bildet keine physiologische Einheit. Es sind nicht alle Teile gleichwertig. Schon durch das Aussehen unterscheidet sich der Pylorusteil der Magenschleimhaut recht scharf von der des Fundusabschnittes. Die des ersteren ist blaß und besitzt wenige, hohe Falten, die des letzteren dagegen hat eine rotgelbe oder rotgraue Farbe. Sie zeigt zahlreiche Falten, die unter sich netzartig verbunden sind. In den durch ebenfalls netzartig angeordneten Fältchen gebildeten Grübchen münden die Drüsen des Magens. Man unterscheidet zwei Typen von Magendrüsen, je nachdem sie nur eine Zellart enthalten oder zweierlei. Im Pylorusteil finden sich namentlich erstere und im Fundusteil vorwiegend letztere. Eine scharfe Grenze existiert nicht. Man hat diese beiden Drüsenarten, die beide schlauchförmig sind, auch nach ihrer hauptsächlichen Lokalisation in Pylorus- und Fundusdrüsen eingeteilt. Erstere enthalten ein zylindrisches Epithel, und letztere außerdem noch kleinere in unregelmäßiger Verteilung zwischen dieses und die Membrana propria eingelagerte kleine Zellen. Erstere nennt man bei den Fundusdrüsen Hauptzellen oder adelomorphe Zellen und letztere Belegzellen oder delomorphe Zellen. Zwischen

den Drüsenzellen sieht man feine Sekretkapillaren sich verzweigen, welche die Belegzellen korbartig umfassen. Man glaubte lange Zeit, dieser histologischen Trennung der Drüsen der Magenschleimhaut in zwei Gruppen auch eine physiologische an die Seite stellen zu können. Die Fundusdrüsen allein sollten Pepsin liefern, die Pylorusdrüsen jedoch nur Schleim. Daß dies den Tatsachen jedoch nicht entspricht, ist dadurch bewiesen worden, daß im gesondert aufgefangenen Sekret jedes Teils des Magens Pepsin nachgewiesen werden konnte. Der Pylorusteil und der Fundusteil des Magens lassen sich ganz leicht jeder für sich isolieren und aus jedem Abschnitt ein „kleiner Magen“ im Sinne *Pawlows* sich bilden, den man dann durch eine Fistel nach außen sich entleeren lassen kann. Einstweilen ist es noch ganz unentschieden, welche Bedeutung den Haupt- und Belegzellen zukommt. Daß erstere bei der Bildung des Pepsins und des Labfermentes eine Rolle spielen, ist erwiesen; unklar ist nur, welche Funktion den Belegzellen zufällt. Man hat aus dem Umstande, daß der Pylorusteil des Magens wenig oder gar keine Salzsäure produziert, geschlossen, daß den Belegzellen die Salzsäureproduktion obliegt, ohne indessen den Beweis zu einem zwingenden gestalten zu können.

Was nun die Funktion der Drüsenzellen anbetrifft, so ist zu bemerken, daß sie ganz entsprechende Veränderung während ihrer Tätigkeit zeigen, wie die Speicheldrüsen. Auch hier wird während der Ruhe in den einzelnen Zellen Sekret gebildet, das während der Sekretion abgegeben wird.

Die Gesamtheit des von der Magenschleimhaut und ihren Drüsen hervorgebrachten Sekretes nennt man Magensaft. Er besteht einesteils aus Schleim, der hauptsächlich vom Oberflächenepithel der Schleimhaut abgegeben wird, aus den Fermenten, aus Salzsäure, anorganischen Salzen und geringen Mengen anderweitiger organischer Substanzen. Das exakte Studium der Bildung des Magensaftes und dessen Abhängigkeit von äußeren Einflüssen ist erst durch die großen Fortschritte der operativen Technik *Pawlows* und seiner Schule ermöglicht worden. Vor allem verdanken wir seinen Methoden und seinen Forschungen einen Einblick in die Verhältnisse der Magensekretion unter physiologischen Bedingungen. Reiner Magensaft läßt sich erhalten durch Anlegung einer Fistel am besten unter gleichzeitiger Kombination mit einer Ösophagusfistel. Es fällt in diesem Falle das vom Tier gekaute Futter beim Schluckakt aus der Speiseröhre und gelangt somit nicht in den Magen. Man erhält so ein von jeder Beimengung freies Sekret. Es läßt sich auch der Magen vollständig vom Ösophagus und vom Duodenum unter Vereinigung dieser beiden Darmabschnitte trennen und unter Bildung einer Fistel nach außen ableiten. Vorzuziehen ist die Anlegung eines kleinen Magens, wobei nur ein Teil des Magens losgetrennt wird. Aus diesem wird ein Blindsack geformt, der sich mit Hilfe einer Fistel nach außen entleeren kann. Der übrige Teil des Magens bleibt mit der Speiseröhre und dem Duodenum im Zusammenhang und wird wieder zu einem geschlossenen Magen vernäht.

Der aus einer solchen Fistel ausfließende Magensaft ist nach dem Abfiltrieren des Schleimes wasserklar, geruchlos und schmeckt sauer. Die saure Reaktion rührt, wie wir schon betont haben, von freier Salzsäure her. Bei Hunden findet man 0·46—0·6% davon, beim Menschen sind schwankende Werte festgestellt worden. Es existieren Angaben von 0·05 bis 0·57%. Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß es vorläufig ganz unmöglich ist, für die Erzeugung der freien Salzsäure aus dem Blute, das als neutral reagierend angesehen werden darf, durch die Zellen der Magendrüsen eine Erklärung zu geben. Es sind zahlreiche Erklärungsversuche im Laufe der Zeit unternommen worden, ohne daß es gelungen wäre, das ganze Problem der Lösung auch nur näher zu bringen. Wir müssen uns mit der Angabe begnügen, daß eine spezifische Funktion der Zellen der Magendrüsen vorliegt, und wollen nochmals betonen, daß die Bildung der freien Salzsäure gewiß keinen verwickelteren Prozeß darstellt, als die Produktion aller anderen ebenfalls für jede Drüse spezifischen Stoffe. Es liegt kein Anlaß vor, der Salzsäuresekretion eine Sonderstellung zuzuweisen.

Die einzelnen Fermente finden sich in der Magenschleimhaut nicht fertig gebildet vor, d. h. sie werden nicht im wirksamen Zustand von den Drüsenzellen abgegeben. Man nennt dieses Vorstadium ganz allgemein Zymogen und spricht beim Pepsin speziell von Pepsinogen. Es läßt sich das Vorkommen einer solchen Vorstufe durch den folgenden Versuch erweisen. Pepsin selbst ist gegen Sodalösung außerordentlich empfindlich und wird von ihr rasch zerstört. Das Pepsinogen dagegen ist widerstandsfähiger. Wird die Magenschleimhaut zerkleinert und mit einer verdünnten Sodalösung extrahiert, so erhält man nach dem Filtrieren eine Flüssigkeit, die an und für sich keine verdauende Wirkung auf Eiweiß ausübt, wohl aber, wenn das Extrakt mit Salzsäure angesäuert wird. Unter ihrer Einwirkung vollzieht sich die Umwandlung des Pepsinogens in Pepsin. Wird nun die Reaktion für kurze Zeit wieder alkalisch gehalten, so läßt sich nach erneutem Zusatz von Salzsäure die verdauende Wirkung des Pepsins nicht mehr hervorrufen. Das Pepsin ist zerstört worden. Wir sind einstweilen außerstande, die Aktivierung des Zymogens zu erklären. Dieser Vorgang wird so lange unaufgeklärt bleiben, als uns ein Einblick in die chemische Natur der Fermente verschlossen ist. Wir können uns wohl vorstellen, daß die Salzsäure das Fermentmolekül durch irgend welche Umlagerungen, durch Aufspaltung anhydridartiger Bindungen u. dgl. erst zum Angriff auf die entsprechenden Verbindungen geeignet macht.

Auch das Labenzym ist in der Magenschleimhaut nicht als solches, sondern als Zymogen enthalten. Es wird in genau derselben Weise, wie das Pepsinogen, aktiviert und verhält sich überhaupt in weitgehender Weise diesem Fermente sehr ähnlich. Ebenso scheint die Magenlipase ein Vorstadium zu besitzen.

Es ist von der größten Bedeutung, daß die Funktion der Magenschleimhaut und ihrer Drüsen von bestimmten Reizen abhängig ist. Diese können teils an Ort und Stelle zur Wirkung gelangen, oder aber sie werden

dem Magen von anderen Organen aus zugeleitet. Die Magensaftsekretion wird reflektorisch hervorgerufen. Es läßt sich dies in sehr hübscher Weise demonstrieren, wenn man beispielsweise einem Hunde eine Ösophagusfistel anlegt und gleichzeitig eine Magenfistel. Vor der Fütterung fließt kein Magensaft aus der Fistel. Wird dem Tier nun Futter verabreicht, so kaut es dieses; beim Schluckakt gelangt der Bissen nicht in den Magen, sondern er fällt aus der Speiseröhrenfistel heraus. Auf die Magenschleimhaut können somit weder chemische, noch thermische, noch mechanische Reize einwirken. Trotzdem sieht man regelmäßig 5—6 Minuten nach dem Beginne der Fütterung eine reichliche Sekretion von Magensaft einsetzen. Es ist *Pawlow* und *Schumow-Simanowskaja*[1]) auch gelungen, zu beweisen, daß die Nervi vagi sekretorische Fasern führen. Daß die Magensaftproduktion nicht einzig und allein vom Vagus abhängig ist, geht daraus hervor, daß sie auch nach der Durchschneidung beider Vagi weiterdauert, nur scheint die Qualität des Saftes eine andere zu sein, wenigstens wurde ein verminderter Gehalt an Pepsin festgestellt.

Von größter Wichtigkeit ist die Beobachtung, daß psychische Einflüsse von maßgebender Bedeutung für die Magensaftbildung sind. Es läßt sich zeigen, daß die Einwirkung auf die Geschmacks- und auch Geruchsnerven nicht ausreicht, um eine Sekretion der Magenschleimhaut herbeizuführen. Ebenso wenig genügt der Kauakt allein. Die reflektorische Magensaftabsonderung tritt erst ein, wenn das beobachtete Tier auch Freßlust zeigt. Hat die Magensaftabscheidung nach der erwähnten Latenzperiode von ca. 5 Minuten einmal eingesetzt, dann dauert sie 2—3 Stunden weiter. Diese reflektorisch erzeugte Sekretion von Magensaft bleibt sofort aus, wenn die beiden Nervi vagi durchschnitten werden. Es wäre übrigens unrichtig, den Geschmacks- und Geruchsnerven eine Beteiligung an der psychologischen Erregung der Magensaftsekretion abzusprechen. Ihre Mitwirkung kann allerdings insofern in vielen Fällen eine nur indirekte sein, als durch sie in unserer Vorstellung bestimmte Erinnerungsbilder eingeführt werden, die beim Anblick einer bestimmten Speise sofort wieder zutage treten und in uns die Lust zum Essen wecken. Selbstverständlich können diese Vorstellungen auch erst durch den momentanen Geschmacks- und Geruchsreiz erzeugt werden.

Durch diese Versuche, die namentlich von *Pawlow* und seiner Schule nach vielen Richtungen hin erweitert worden sind, ist die hohe Bedeutung des „Appetites“ ganz klargelegt worden. Es ist nicht gleichgültig, ob man mit Lust und Freude, oder nur gezwungen ißt.

Die Bedeutung der reflektorisch durch psychische Einflüsse erzeugten Magensaftsekretion geht ohne weiteres aus dem folgenden von *Pawlow* ausgeführten Versuche hervor. Er brachte zwei ösophagotomierten Magenfistelhunden je ein gleich großes, gewogenes Stück Fleich durch die Fistel in den Magen, und zwar so, daß diese Tiere es nicht merkten. Dem einen

[1]) *J. P. Pawlow* und *E. O. Schumow-Simanowskaja:* Die Innervation der Magendrüsen beim Hunde. Wratsch 1890 und Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1895**. **53**.

dieser Tiere wurde nun außerdem noch ein Fleischstück zum Fressen gegeben. Man bezeichnet eine derartige Fütterung, bei der nichts in den Magen gelangen kann, als „Scheinfütterung“. Nun verglich *Pawlow* nach einiger Zeit die im Magen der beiden Tiere sich befindenden Fleischstücke. Es ergab sich, daß das Tier, mit dem eine Scheinfütterung vorgenommen worden war, das eingeführte Fleisch viel weiter verdaut hatte als der Hund, dem das Fleisch ohne sein Wissen in den Magen gebracht worden war.[1])

Es ist eine alte Erfahrung, daß bestimmte psychische Einflüsse hemmend auf den „Appetit“ einwirken können. Es existieren hier weitgehende individuelle Unterschiede. Oft genügt ein kleiner Ärger, um die Lust am Essen vollständig zu vernichten. Diese praktischen Erfahrungen lassen sich auch durch das Experiment als vollkommen begründet erweisen. So konnte u. a. *A. Bickel*[2]) zeigen, daß die Magensaftsekretion bei einem Hunde sofort versagte, wenn diesem eine Katze vorgehalten wurde. Wir zweifeln nicht daran, daß beim Menschen die Verhältnisse genau gleich liegen. Naturgemäß besitzen wir hier kein sehr reiches Beobachtungsmaterial. Auch wird das einzelne Experiment durch vielerlei sekundäre Einflüsse in viel weitgehenderer Weise nach allen möglichen Richtungen beeinflußt werden als beim Tiere, dessen Reaktionen auf bestimmte Sinneseindrücke gewiß viel glattere sind. Ihm fehlt mancher Vorstellungskreis, der uns von bestimmten Eindrücken ablenken kann. Andrerseits sind die einzelnen Beobachtungen meist nicht vollwertig, weil beim Menschen im allgemeinen nur dann Magenfisteln angelegt werden, wenn der Magen oder die Speiseröhre pathologisch verändert sind. Vor allem kommen Geschwulstbildungen und speziell der Krebs, das Karzinom, in Betracht. Da besonders letzteres den tiefgehendsten Einfluß auf den gesamten Stoffwechsel der Zellen ausübt und den Körper als Ganzes „schwächt“, so darf man auch dann keine normalen Funktionen der Magenschleimhaut und ihrer Drüsen erwarten, wenn das Karzinom die Magenwand selbst nicht ergriffen hat. Dagegen kommt es ab und zu vor, daß die Bildung einer Magenfistel nach eingetretener Verengung der Speiseröhre, z. B. infolge von Strikturen nach Verätzung der Schleimhaut, zur weiteren Ernährung notwendig ist. In solchen Fällen lassen sich ähnliche Beobachtungen sammeln, wie sie *Pawlow* an seinen Hunden erhoben hat. So gibt z. B. *Hornborg*[3]), der einen Knaben mit einer Magenfistel mit Ösophagusstriktur beobachtete, an, daß bei diesem nicht in allen Fällen ausgesprochene psychische Einflüsse nachweisbar

[1]) Leider sind die umfangreichen, hoch interessanten Studien *Pawlows* und seiner Schüler teils nur in russischer Sprache erschienen, teils an sehr schwer zugänglichen Orten. Wir können die einzelnen Arbeiten nicht im Original zitieren und müssen auf die von *J. P. Pawlow* herausgegebenen Vorlesungen über „Die Arbeit der Verdauungsdrüsen“ verweisen. Sie sind von *A. Walther* ins Deutsche übersetzt worden. J. F. Bergmann. Wiesbaden 1898.

[2]) *Adolf Bickel:* Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Affekten auf die Magensaftsekretion. Deutsche med. Wochenschr. Jg. **31**. 1829. 1905.

[3]) *Hornborg:* Inaug.-Diss. Helsingfors 1903.

waren. Die Magensaftsekretion wurde namentlich durch das Kauen von wohlschmeckenden Stoffen angeregt, während indifferente oder schlecht schmeckende keine Einwirkung hatten. Auch das Kauen allein schien begünstigend auf die Magensaftsekretion zu wirken. Der Anblick der Speise allein war hingegen ohne Einfluß. Dagegen blieb die Sekretion aus, wenn der Knabe eine ihm sehr wohlschmeckende Speise nicht sofort essen durfte, worüber er sich offenbar ärgerte und diesem Gefühl auch durch Weinen Ausdruck gab.

Die Magensaftsekretion wird nicht allein reflektorisch angeregt, wir kennen auch Einflüsse, welche direkt an Ort und Stelle wirksam sind. Durch mechanische Reizung gelingt es nicht, eine Magensaftbildung zu erzeugen. Es kommen offenbar nur chemische Einflüsse in Betracht. Von ganz besonders großer Wirkung sind Fleischbrühe, Fleischextrakt, Fleischsaft und Milch, ferner auch Wasser und geringe Alkoholmengen. Hervorzuheben ist, daß das Fett hemmend wirkt und den Saft nicht nur in quantitativer, sondern auch in qualitativer Hinsicht stark beeinflußt. Am einfachsten läßt sich der direkte Einfluß demonstrieren, wenn man die genannten Stoffe unbemerkt in den Magen des Versuchstieres einbringt. Die Sekretion tritt unter diesen Umständen relativ spät ein, meist erst nach 15—30 Minuten und dauert dann je nach der Art der Nahrung, ihren Eigenschaften usw. verschieden lange Zeit an. Jedenfalls erhält man bei der Verfolgung dieser Art von Versuchen den Eindruck, daß die direkte Reizwirkung einen unvollkommenen Effekt hat. Ein harmonisches Bild des Ablaufs der gesamten Magenfunktion wird offenbar nur garantiert, wenn die Magensaftsekretion mit einer reflektorisch übertragenen Anregung kräftig einsetzt. Wir können uns wohl vorstellen, daß durch die Verdauung selbst beständig Stoffe erzeugt werden, die von sich aus nun als chemischer Reiz auf die Magenschleimhaut und ihre Drüsen einwirken und so die einmal ins Rollen gekommene Magensaftsekretion auf längere Zeit hinaus im Gange halten.

Zu besonders interessanten Resultaten sind *Pawlow* und seine Schüler durch Versuche gelangt, welche zum Ziele hatten, den Einfluß ganz bestimmter Nahrungsstoffe resp. Nahrungsmittel zu verfolgen. Es zeigte sich, daß die Magendrüsen keineswegs in allen Fällen denselben Saft liefern. Er ist im Gegenteil der Zusammensetzung und der Art des Nahrungsmittels angepaßt. Zunächst ist es von Interesse, daß die Azidität des Magensaftes bei seiner Bereitung eine offenbar konstante ist, d. h., die Magendrüsen liefern stets ein Sekret mit einem ganz bestimmten Gehalt an Salzsäure, während der Fermentgehalt sehr schwanken kann. Nun ist es eine bekannte klinische Erfahrung, daß man stets sehr schwankende Salzsäurewerte im Mageninhalt findet. Diese Bestimmungen besitzen aus mannigfachen Gründen einen nur beschränkten Wert und dürfen auf keinen Fall zu Rückschlüssen auf den Salzsäuregehalt des normalen Magensaftes dienen. Wie wir früher schon erwähnten, ist man nicht berechtigt, den Mageninhalt als ein gleichmäßiges Gemisch des Verdauungssekretes und der

Speise anzusehen. Wie neuerdings namentlich *Grützner*[1]) gezeigt hat, gelangt neu zugeführte Speise stets mitten in die alte und kommt zunächst nicht in Berührung mit den Magenwänden. Namentlich in der Pars splenica des Magens können die Speisen stundenlang ruhen, ohne mit dem Magensaft in intensive Berührung zu kommen. Würde man durch Aushebern dieses Verdauungsgemisches mit einer Sonde sich ein Urteil über die Säureproduktion des Magens bilden, so könnte man, wie leicht ersichtlich, sehr leicht zu falschen Vorstellungen kommen. Es wirken viele Faktoren mit, die die Gleichmäßigkeit der Salzsäureproduktion leicht verschleiern können. So beobachtet man, daß beim Hunde bei gesteigerter Magensaftsekretion der Gehalt des Saftes an Salzsäure ein größerer ist, als wenn die Produktion des Saftes eine langsamere ist. Ebenso findet man eine höhere Azidität, wenn der Magensaft direkt aus der Fistel abfließen kann, als wenn man die Fistel zeitweilig verschließt. Die Ursache dieser Erscheinung liegt in folgendem. Der Magensaft rieselt zunächst über die mit alkalischem Schleim bedeckte Magenwand herab, ehe er zur Fistel gelangt. Bei größerer Saftproduktion wird natürlich weniger Salzsäure neutralisiert resp. gebunden werden, als wenn der Saft in kleinen Portionen an der Magenwand herabläuft, und ebenso wird der durch das Verschließen der Fistel zurückgehaltene Saft stärker neutralisiert werden als bei freiem Abfluß. Wie *Pawlow* anführt, kann im normalen Magen der reine Saft bis zu 25% seiner Azidität durch Schleimneutralisation einbüßen. Es liegen hier zum Teil recht verwickelte Prozesse vor, deren Bedeutung sich gar nicht absehen läßt. Es ist wohl möglich, daß zwischen dem Salzsäuregehalt des Magensaftes und der Bildung des Schleims durch die Magenschleimhaut auch bestimmte Beziehungen bestehen, und daß hier ebenfalls Anpassungen an die verschiedenartigen Nahrungsstoffe vorliegen. Selbstverständlich werden die Schwankungen der Azidität des Mageninhaltes bei Zufuhr von Nahrung noch viel bedeutendere sein. Jedenfalls darf man aus den ermittelten Werten keine Rückschlüsse oder doch nur sehr bedingte auf die Saftsekretion selbst ziehen. Der Kliniker wird stets die verschiedenartigen Verhältnisse berücksichtigen und neben der freien Salzsäure auch die gebundene bestimmen. Jedenfalls wird sich der vorsichtige Arzt niemals auf eine Einzelbeobachtung verlassen, sondern sein Urteil erst nach unter den verschiedensten Verhältnissen durchgeführten Untersuchungen fällen.

Pawlow betont vor allen Dingen das Zweckmäßige, das in der ganzen Arbeit des Magens und speziell seiner Drüsen zutage tritt. Es zeigt sich in vielen Einzelheiten und kann bei der Funktion des Magens deshalb so schön verfolgt werden, weil wir die zugeführten Stoffe genauer charakterisieren können. Bei der Pankreasdrüse sind derartige Beziehungen, wie wir noch sehen werden, viel schwerer und zum größten Teil gar nicht festzustellen, weil ihrem Safte unter den normalen Verhältnissen bereits ein großes unentwirrbares Gemisch teils von Abbauprodukten, teils von noch

[1]) *P. Grützner:* Ein Beitrag zum Mechanismus der Magenverdauung. *Pflügers* Archiv. **106**. 463. 1905.

unveränderten Nahrungsstoffen dargeboten wird. Untersuchungen am kleinen Magen zeigten, daß sowohl der gemischten Kost, als auch der Einzeldarreichung von Milch, Brot, Fleisch usw. jedesmal eine ganz bestimmte Saftbildung entspricht. Es gilt dies nicht allein für die Eigenschaften des sezernierten Saftes, sondern auch für seine Menge, den Verlauf und die Dauer der Sekretion. Zunächst ist zu bemerken, daß zwischen der Speisemenge und dem sezernierten Magensaft fast vollständige Proportionalität herrscht. So wurden z. B. sezerniert nach Verfütterung von rohem Fleisch: nach Eingabe von 100 *g* 26·0 cm^3 Saft, von 200 *g* 40·0 cm^3 und nach Eingabe von 400 *g* 106·0 cm^3 Magensaft. Für eine gemischte, aus Milch, Brot und Fleisch bestehende Kost wurden folgende Zahlen gefunden: auf 100 cm^3 Milch, 50 *g* Fleisch und 50 *g* Brot entfallen 42·0 cm^3 Saft, auf die doppelte Menge dieser Nahrungsmittel 83·2 cm^3.

Die Verdauungskraft des Magensaftes ist sehr von der Natur der Nahrung abhängig. *Pawlow* und seine Schüler bestimmen die eiweißverdauende Kraft des Magen- und auch des Pankreassaftes nach der *Mett*schen Methode. Sie besteht darin, daß in ein Glasröhrchen von 1—2 *mm* Lichtung das Flüssige eines Hühnereies eingesogen und darin bei bestimmter Temperatur koaguliert wird. Diese Röhrchen werden nun unter ganz gleichen Bedingungen in den verdauenden Saft eingelegt und nach bestimmter Zeit herausgenommen. Man kann nun mit Hilfe eines Millimeterlineals und eines Mikroskops abmessen, wieviel Eiweiß an beiden Enden der Röhrchen wegverdaut ist. Als Beispiel eines solchen Versuches sei der folgende angeführt[1]):

Um 8 Uhr morgens erhielt der Versuchshund 200 *g* Brot. Er sezernierte folgende Saftmengen mit der folgenden Verdauungskraft für Eiweiß:

Zeit	Stündliche Saftmengen	Verdauungskraft
8—9 Uhr	3·2 cm^3	8·0 *mm*
9—10 „	4·5 „	7·0 „
10—11 „	1·8 „	7·0

Derselbe Hund erhielt dann 200 *g* rohes Fleisch:

Zeit	Stündliche Saftmengen	Verdauungskraft
12 Uhr	8·0 cm^3	5·37 *mm*
1 „	8·8 „	3·50 „
2 „	8·6 „	3·75 „

Nun wurden 200 cm^3 Milch verabreicht:

Zeit	Stündliche Saftmengen	Verdauungskraft
3 Uhr	9·2 cm^3	3·75 *mm*
4 „	8·4 „	3·30 „

Daß nicht die gewählte Reihenfolge dieses Resultat bedingte, bewies ein Kontrollversuch. Es geht aus diesen Zahlen hervor, daß der Saft, der

[1]) Vgl. *J. P. Pawlow:* Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. l. c. S. 42. — Siehe die Arbeit von *P. Chigin:* Activité sécrétoire de l'estomac du chien. Arch. des sciences biol. III. und Inaug.-Diss. St. Petersburg 1894.

auf Brotfütterung sezerniert wird, die größte Verdauungskraft besitzt. Den am schwächsten wirkenden Saft lieferte die Milch.

Die Gesamtazidität variiert auch nach der Art der Speisen. Sie ist am höchsten beim Fleisch und beim Brot am niedrigsten. Von großem Interesse ist der Umstand, daß auch die Dauer der Sekretion von der Art der zugeführten Nahrung abhängig ist, ja, es lassen sich sogar im zeitlichen Verlauf der Absonderung und in den stündlichen qualitativen Schwankungen Anpassungen konstatieren. Wir führen hier einen Versuch *Pawlows* an[1]):

Menge und Eigenschaft des Magensaftes bei verschiedener Nahrung.
200 *g* Fleisch, 200 *g* Brot, 600 cm^3 Milch.

	Saftmenge in cm^3			Verdauungskraft in *mm*		
Stunden	Fleisch	Brot	Milch	Fleisch	Brot	Milch
1	11·2	10·6	4·0	4·94	6·10	4·21
2	11·3	5·4	8·6	3·03	7·97	2·35
3	7·6	4·0	9·2	3·01	7·15	2·35
4	5·1	3·4	7·7	2·87	6·19	2·65
5	2·8	3·3	4·0	3·20	5·29	4·63
6	2·2	2·2	0·5	3·58	5·72	6·12
7	1·2	2·6	—	3·25	5·48	—
8	0·6	2·2	—	3·87	5·50	—
9	—	0·9	—	—	5·75	—
10	—	0·4	—	—	—	—

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß bei der Fleischnahrung das Maximum der Sekretion auf die erste oder zweite Stunde nach der Fütterung fällt. Bei der Brotnahrung finden wir dieses Maximum stets in der ersten und bei der Milch in der zweiten oder dritten Stunde. Beim Fleisch fällt der am stärksten verdauende Saft auf die erste Stunde, beim Brot auf die zweite und dritte Stunde und bei der Milch auf viel spätere Zeiten.

Diese Beobachtungen entsprechen nicht einem Einzelversuch. Sie sind immer und immer wieder gewonnen worden. Einstweilen können wir über die Bedeutung dieser Schwankungen nichts aussagen. Wir können wohl vermuten, daß das eine Nahrungsmittel mehr Fermente zu seiner Aufspaltung braucht als das andere, um etwa in der gleichen Zeit bis zu einem gewissen Grade abgebaut zu werden. Wir stehen, offen gestanden, hier vor zahlreichen Rätseln, deren Lösung erst mit der Erkenntnis des Wesens der Fermentprozesse und vor allem der Kenntnis der Fermente selbst zu erwarten ist. Wir führen diese interessanten Beobachtungen hier nur an, um zu zeigen, wie gut organisiert die Funktionen der Verdauungsdrüsen sind. Wir können uns bei der Betrachtung der physiologischen Vorgänge besser vorstellen, welche Bedeutung den Störungen der Magenfunktionen zukommt. Es wird uns nun klar, daß auf rein nervöser Basis

[1]) *J. P. Pawlow:* l. c. S. 44.

schwere Magenstörungen, ohne daß organische Veränderungen vorhanden sind, bestehen können. Es läßt sich ohne weiteres denken, daß eine Hypersekretion durch Reizzustände, z. B. durch leichtere Ansprechbarkeit der sekretorischen Fasern des Vagus veranlaßt, bestehen kann. Andrerseits geben uns die Erfahrungen *Pawlows* und seiner Schule Anhaltspunkte für Hemmungszustände mit mangelhafter Saftbildung. Der Umstand, daß die Zellen der Magendrüsen äußerst fein auf chemische Reize reagieren und sich der Art der Nahrung in ihrer ganzen Tätigkeit anpassen, läßt uns auch verstehen, daß unter pathologischen Verhältnissen nicht die Magensaftsekretion als solche eine vermehrte oder verminderte zu sein braucht. Es können auch Störungen vorliegen, welche nur die Produktion des einen Stoffes betreffen. Daß unter solchen Umständen die ganze Anpassung an das einzelne Nahrungsmittel ebenfalls notleidet, ist klar. So ist normalerweise bei der Verdauung des Brotes während der ganzen Sekretionsdauer nur wenig Salzsäure im Magen. Es hat dies gewiß einen Sinn, denn unter diesen Verhältnissen kann die Verdauung der Stärke durch die Diastase des Speichels noch längere Zeit fortdauern.

Wir müssen die zahlreichen Beobachtungen *Pawlows* unbedingt in den Vordergrund unserer Vorstellungen über die Verdauung im Magen stellen. Durch sie werden alle Beobachtungen, die schon längst für die eigentlichen Sinnesnerven festgestellt sind, auch auf die Innervation des Darmkanales mit seinen Drüsen übertragen. Auch diese Organe reagieren nicht auf einen Einzelreiz in ihrer Gesamtheit. Auch hier wird der Reiz nur von bestimmten Zellen in ganz bestimmter Weise aufgenommen und weitergetragen. Für unsere Vorstellung haben die Resultate der *Pawlow*schen Versuche nichts Befremdendes. Wir können uns sehr wohl vorstellen, daß hier rein chemische Prozesse eine ausschlaggebende Rolle spielen. Wir können uns wohl denken, daß die eine Zellgattung auf diesen und eine andere auf einen anderen chemischen Reiz eingestellt ist. Wir können die Erfahrungen, die wir an den Fermenten gemacht haben, vielleicht direkt auf die Zelle in ihrer Gesamtheit übertragen. Auch die Fermente sind Gebilde der Zelle. Die einzelne Zelle bildet sie so aus, daß sie offenbar Gruppen in ihrem chemischen Aufbaue besitzen, die nur mit ganz bestimmt konstituierten, eben dieser besonderen Gruppierung entsprechenden Verbindungen reagieren. Ebenso kann umgekehrt die Zelle als Ganzes so aufgebaut sein, daß ihre Funktion erst einsetzt, wenn diese durch einen bestimmten Stoff ausgelöst wird.

Je weiter sich unsere Kenntnisse ausdehnen, und je mehr wir in die Geheimnisse des Zellstoffwechsels eindringen, um so mehr kommen wir zur Einsicht, daß auch die Zellen mit Fermenten arbeiten. Sie senden solche nicht nur aus, sondern behalten andere zu ihrer eigenen Verfügung zurück. Auch diese Zellfermente besitzen vielleicht einen Zymogenzustand, der erst eines Aktivators bedarf, um seine Wirkung entfalten zu können. Jede Zelle umschließt mehrere Fermente. Der eine Stoff kann für dieses und der andere für jenes Ferment als Aktivator tätig sein. Auch die Drüsen-

zellen arbeiten gewiß mit Hilfe von Fermenten. Auch sie bauen ab und wieder auf, bis aus dem ganz anders zusammengesetzten Baumaterial das spezifische Sekret gebildet ist. Nun bilden die Zellen der Magendrüsen ihr Sekret allerdings schon während der Ruhe. Sie behalten es so lange zurück, bis sie durch einen ganz bestimmten Anreiz zur Absonderung veranlaßt werden. Wir dürfen uns nun die Sekretion selbst nicht einfach als rein physikalischen Vorgang vorstellen. Das Sekret liegt gewiß nicht im funktionstüchtigen Zustande in der Zelle. Gewiß werden während der Sekretionstätigkeit bald da, bald dort Gruppen losgelöst und zum Teil erst freigelegt und da und dort noch Bindungen geknüpft. Wir wissen einstweilen nichts darüber, ob die einzelnen Drüsenzellen genau dasselbe Sekret aufbauen, oder aber ob auch hier schon Unterschiede bestehen. Gewiß sind alle diese Andeutungen weiter nichts als Spekulationen ohne jede exakte Grundlage. Wir führen sie nur deshalb an, weil auf den ersten Blick die Beobachtungen *Pawlows*, die beinahe eine „Verstandestätigkeit“ der Verdauungsdrüsen vermuten lassen könnten, den Eindruck erwecken müssen, als lägen hier Verhältnisse von unendlicher Kompliziertheit vor, die einer weiteren Forschung fast unzugänglich wären. Dem ist in der Tat nicht so. Wir zweifeln nicht daran, daß gerade von diesen Versuchen *Pawlows* aus das erste Licht in das große Dunkel der Drüsenfunktionen und ihrer Abhängigkeit von Nerveneinflüssen hineingetragen werden wird. Gewiß sind wir vom Ziele noch weit entfernt. *Pawlow* hat das große Verdienst, uns den Weg gewiesen zu haben, auf dem es zu erreichen ist.

Wir haben bis jetzt vom Pepsin gesprochen, das bei saurer Reaktion seine Wirkung entfaltet und gegen Alkali sehr empfindlich ist. Nun sezerniert der Pylorusteil des Magens keine Salzsäure. Trotzdem läßt sich eine verdauende Kraft des von ihm gelieferten Saftes nachweisen, wie Versuche am isolierten Pylorusblindsack ergeben haben. Es ist von großem Interesse, daß, wie durch die Versuche von *J. P. Pawlow* und *S. W. Parastschuk*[1]) gezeigt worden ist, das proteolytische Ferment des Pylorussaftes zur Aktivierung auch der Salzsäure bedarf. Der aktivierte Saft zeigt proteolytische und milchkoagulierende Wirkung. Wir wollen nicht unerwähnt lassen, daß behauptet worden ist[2]), daß der Pylorusteil des Magens ein Ferment sezerniert, das in alkalischer Reaktion wirksam ist. Wäre dies richtig, dann müßten wir für diesen Teil des Magens ein vom Pepsin verschiedenes Ferment annehmen, denn dieses ist ja gegen Alkali sehr empfindlich. Einstweilen liegt kein Grund zur Aufstellung eines eigenartigen Fermentes vor, vielmehr scheint auch die Schleimhaut der Pylorusgegend resp. deren Drüse Pepsinogen abzusondern, das in Aktion tritt, sobald es mit

---

[1]) *J. P. Pawlow* und *S. W. Parastschuk:* Über die einem und demselben Eiweißkörper zukommende proteolytische und milchkoagulierende Wirkung verschiedener Verdauungssäfte. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **42**. 415. 1904.

[2]) *Karl Glässner:* Über die örtliche Verbreitung der Profermente in der Magenschleimhaut. *Hofmeisters* Beiträge. **1**. 24. 1901.

dem sauren Mageninhalt in Berührung kommt. Vorläufig sind wir mit unseren jetzigen Hilfsmitteln außerstande, die proteolytischen Fermente in genügend exakter Weise in verschiedene Klassen einzuordnen. Wir können hingegen mit voller Schärfe die zur Gruppe des Pepsins hinzugehörenden Fermente von denen abgrenzen, die dem Trypsin ähnlich wirken. Am einwandfreiesten wird die Beweisführung, wenn wir das fragliche Verdauungssekret auf Peptide einwirken lassen, und zwar führt das Experiment am raschesten zu einer Entscheidung, wenn wir ein Peptid anwenden, an dessen Aufbau eine schwer lösliche Aminosäure, z. B. Tyrosin oder Cystin, beteiligt ist. Glycyl-l-Tyrosin wird z. B. in kurzer Zeit von Trypsin und ihm ähnlich wirkenden Fermenten zerlegt, dagegen wird dieses Peptid durch Pepsin nicht gespalten. Ganz gleich wie letzteres verhält sich nun das Sekret des Pylorussaftes nach seiner Aktivierung mit Säuren.[1]) Es gehört somit das Ferment des Pylorussaftes in die Gruppe des Pepsins, wie bereits *Pawlow* angenommen hatte.

Nachdem wir den Einfluß der Nahrung und ihrer Art auf die Sekretionsverhältnisse des Magens kennen gelernt haben, wenden wir uns nun zu der Einwirkung des Magensaftes auf die Speisen selbst. Wir haben sie bei den einzelnen Nahrungsstoffen schon ausführlich besprochen und wiederholen hier nur, daß das Pepsin unter der Mitwirkung der Salzsäure die Eiweißstoffe hauptsächlich in Albumosen und ferner in Peptone und zum Teil auch in einfachere Bruchstücke überführt, daß hingegen eine Abspaltung von einfachsten Spaltstücken, von Aminosäuren, nicht stattfindet oder doch jedenfalls nur in ganz minimalem Umfange. Andrerseits spaltet die Lipase einen Teil des Fettes, und verringert gewiß auf diese Weise zum Teil den hemmenden Einfluß der Fette auf die Magensaftbildung. Auch die Kohlehydrate können im Magen zum Teil noch weiter verdaut werden, allerdings nicht durch ein vom Magen selbst geliefertes Ferment, sondern durch die Diastase des Speichels. Diese wird jedoch, sobald sie in Berührung mit dem sauren Mageninhalte kommt, zerstört. Ihre Wirkungsdauer wird vor allem von der Azidität des Magensaftes und von der Art der Nahrung abhängig sein. In einem lockeren, leicht durchtränkbaren Speisebrei wird ihre Wirkung von keiner langen Dauer sein.

Unter dem Einfluß des Magensaftes verwandelt sich die Speise allmählich in einen Brei. Man nennt ihn Chymus. Er enthält neben abgebauten Nahrungsstoffen auch noch viele in unverändertem Zustande. Man hat in früherer Zeit der Muskeltätigkeit des Magens bei der Bildung des Chymus eine große Rolle zugewiesen. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß durch sie die Speisen gemischt und Schicht für Schicht mit dem Magensaft durchtränkt wird, jedoch vollzieht sich dieser Vorgang ganz offenbar allmählich und nicht durch energische Muskelkontraktionen, so daß man von einem Durchkneten der Speise im eigentlichen Sinne des Wortes nicht

---

[1]) *Emil Abderhalden* und *Peter Rona:* Zur Kenntnis des proteolytischen Fermentes des Pylorus- und des Duodenalsaftes. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 47. S. 359. 1906.

sprechen darf. Die Innervation der Magenmuskulatur wird teils vom Vagus, teils vom Sympathicus besorgt. Da auch der ausgeschnittene Magen noch sich spontan kontrahiert, nimmt man an, daß die in der Magenwand befindlichen Ganglienzellen von sich aus Bewegungen einleiten können.[1])

Ist der Speisebrei gebildet, dann hat der Magen seine Aufgabe erfüllt. Er öffnet seinen Pylorus und läßt den Chymus in das Duodenum treten. Diese Überführung erfolgt nun nicht mit einem Male. Das Verweilen der Speisen im Magen ist von mannigfachen Umständen abhängig. Einmal kommen rein physikalische Faktoren, wie die gröbere oder feinere Zerteilung der Speise in Betracht, ferner kommt auch der chemischen Beschaffenheit des Mageninhalts eine große Bedeutung zu.[2])

Man spricht sehr oft und viel von der leichteren oder schwereren Verdaulichkeit eines Nahrungsmittels, ohne sich jedoch völlig klar über diesen Begriff zu sein. In der Tat hängt sie von zwei Faktoren ab. Eine Speise kann leicht verdaulich sein, d. h. sie kann von den Magenfermenten leicht angegriffen werden, und trotzdem erscheint sie uns nach ihrem ganzen Verhalten als schwer verdaulich. Es liegt dies daran, daß eine Speise zwar von den Magenfermenten leicht angreifbar sein kann, daß es dagegen schwer hält, sie in Chymus überzuführen. Die mehr oder weniger große Leichtigkeit, mit der eine Speise sich in Chymus verwandeln läßt, darf bei der Beurteilung der „Verdaulichkeit" nie außer acht gelassen werden. Der Verdauungsversuch im Reagenzglas kann nicht entscheiden. Viele Widersprüche zwischen Theorie und Praxis treffen sich in diesem Punkte. Übrigens ist unsere Kenntnis über die „Verdaulichkeit" der einzelnen Speisen im Magen noch sehr dürftig.

Wie schon betont, erfolgt die Entleerung des Magens nicht auf einmal. Sie setzt sehr bald nach dem Beginne der Verdauungstätigkeit des Magens ein. So erscheinen bei einem Hunde, der mit Fleisch gefüttert worden ist, wenige Minuten nach der Mahlzeit die ersten Verdauungsprodukte im Duodenum. Die Entleerung erfolgt stoßweise.[3]) Bei Verfütterung von 100 *g* Fleisch entleerte beispielsweise ein 7—8 *kg* schwerer Hund den gesamten Chymus in $2^1/_2$ Stunden. Es ist übrigens recht schwer, sich über die Dauer des Verweilens der Nahrung im Magen aus den vor-

---

[1]) Vgl. die einschlägige Literatur bei *E. H. Starling:* Überblicke über den gegenwärtigen Stand der Kenntnisse über die Bewegungen und die Innervation des Verdauungskanals. Ergebnisse der Physiol. (Asher & Spiro.) Jg. I. Abt. 2. 446. 1902. — Eine ausführliche Studie über die Funktion des Muskelmagens der Vögel findet sich bei *Ernst Mangold:* Der Muskelmagen der körnerfressenden Vögel, seine motorischen Funktionen und ihre Abhängigkeit vom Nervensystem. *Pflügers* Archiv. **111**. 163. 1906.

[2]) Vgl. *Moritz:* Studien über die motorische Tätigkeit des Magens. Zeitschr. f. Biol. **42**. 565. 1901. — *v. Mering:* Zur Funktion des Magens. XV. Kongreß f. innere Medizin. Berlin 1877 und XXII. Kongreß f. innere Medizin. Wiesbaden 1893. — *A. Hirsch:* Beiträge zur motorischen Funktion des Magens beim Hunde. Zentralbl. f. klin. Medizin. **47**. 993. 1892.

[3]) Vgl. u. a. *Ludwig Tobler:* Über die Eiweißverdauung im Magen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **45**. 185. 1905.

liegenden Versuchen ein klares Bild zu machen. Sie widersprechen sich stark. Wir werden sofort verstehen, weshalb dies der Fall ist, wenn wir erwähnen, daß *Pawlow* nachgewiesen hat, daß normalerweise die Öffnung und Schließung des Pylorus vom Duodenum aus reguliert wird. Bringt man in das Duodenum durch eine Fistel beständig Salzsäure oder Magensaft, so kann man eine in den Magen eingeführte Sodalösung während der ganzen Dauer des Versuches in diesem zurückhalten. Die Perioden, die normalerweise der Öffnung und der Schließung des Pylorus folgen, umfassen offenbar denjenigen Zeitabschnitt, während dessen die Salzsäure des Speisebreis von den alkalischen Säften des Darmes neutralisiert wird. Ist dies geschehen, dann erfolgt reflektorisch die Öffnung des Pylorus und damit ein neuer Austritt von Chymus. Die Zweckmäßigkeit dieser Einrichtung liegt auf der Hand. Wir werden sehen, daß die Fermente des Pankreassaftes nur bei alkalischer oder neutraler Reaktion wirksam sind. Würde nun plötzlich der gesamte saure Inhalt des Magens sich in den Darm ergießen, so müßte die weitere Verdauung unbedingt notleiden.[1]) In der Tat trifft man bei Tieren, die man verschieden lange Zeit nach einer reichlichen Fütterung getötet hat, stets nur einen ganz mäßigen Belag von Chymus im Duodenum. Besonders frappant wird diese Erscheinung, wenn man den Inhalt des prall gefüllten Magens im Anfang der Verdauung mit dem geringen Inhalt des Duodenums vergleicht. Die kleinen aus dem Magen entlassenen Chymusmengen werden offenbar sofort weiter verdaut und resorbiert. Auch dem Fett wird eine Rolle in der reflektorischen Öffnung und Schließung des Pylorus zugeschrieben. Es erhellt schon aus diesen Beobachtungen, daß die Entleerung des Magens je nach den vorliegenden Verhältnissen eine recht verschieden rasche sein muß. Andrerseits verstehen wir nun auch, weshalb in der Literatur so widerspruchsvolle Angaben über die Entleerung des Magens sich vorfinden. Fast alle früheren Beobachter verfolgten die Magentätigkeit an Hand einer Fistel im Duodenum in der Art, daß sie den aus dem Magen ausfließenden Chymus sofort durch diese Fistelöffnung, zum Teil wenigstens, abfließen ließen, wodurch natürlich ganz andere Verhältnisse geschaffen werden, die zu ganz unübersehbarer Verschiebung der natürlichen Prozesse führen.

Sehr viel ist die Frage diskutiert worden, ob im Magen auch bereits die Resorption einsetzt. Es läßt sich hierauf einstweilen nur insofern eine Antwort geben, als wir wissen, daß die Magenschleimhaut sicher Stoffe aus dem Chymus aufnimmt; sobald wir jedoch nach genaueren Angaben nach der Art und der Menge der resorbierten Stoffe fragen, stoßen wir auf große Lücken. Reines Wasser wird nicht merklich resorbiert, dagegen werden aus wässerigen Zucker- und Peptonlösungen und aus konzentrierten Salzlösungen sowohl die gelösten Substanzen als auch das Wasser bis zu einem gewissen Grade aufgenommen. Man hat besonders

[1]) Dieser Umstand muß auch bei der Beurteilung der beim Menschen so häufigen Hypersekretion des Magensaftes und speziell der Salzsäure in Betracht gezogen werden. Sie muß eine Verzögerung der Magenentleerung im Gefolge haben.

eingehend die Resorption des verdauten Eiweiß im Magen studiert, ohne daß es jedoch gelungen wäre, in überzeugender Weise den Umfang derselben völlig klar zu legen. Auf die Resorption im allgemeinen werden wir bei der Besprechung der Funktionen des übrigen Darmkanales noch zurückkommen. Wir können jedoch jetzt schon betonen, daß es bis jetzt nicht gelungen ist, diesen Prozeß völlig auf physikalische oder chemische Gesetze zurückzuführen.

Bei unserer Besprechung haben wir uns ausschließlich an die beim Menschen und bei den karnivoren Säugetieren gewonnenen Erfahrungen gehalten. Wir müssen noch ganz kurz eine Tierklasse streifen, deren Magen anatomisch komplizierter gebaut ist. Es sind dies die Wiederkäuer. Der Magen dieser Tiere besteht aus vier gesonderten, unter sich in Verbindung stehenden Teilen. Die Speise gelangt zunächst in den Pansen und den mit ihm durch eine weite Öffnung verbundenen Netzmagen. Dieser selbst besitzt drei Öffnungen. Die eine führt in den Pansen, eine zweite mündet in den Psalter und durch die dritte Öffnung verbindet sich der Netzmagen direkt mit der Speiseröhre. Der Psalter stellt die Verbindung mit dem vierten Magen, dem sog. Labmagen, her. Aus dem Pansen, auch Rumen genannt, und dem Netzmagen steigt die gekaute und bereits mit Speichel vermischte Speise in Intervallen von 20—70 Minuten nach Beendigung der Futteraufnahme nochmals in die Mundhöhle empor. Diesen Prozeß nennt man Wiederkauen, Rejektion. Es werden jedesmal nur bestimmte Mengen aus dem Magen herauf befördert. Nun wird in der Mundhöhle jeder Bissen außerordentlich fein zermahlen und gekaut und mit einer sehr großen Menge Speichel durchgeknetet. Jetzt wird der Bissen wieder heruntergeschluckt und gelangt nun, wenn er schon recht breiig ist, durch die sog. Schlundrinne in den Psalter. Diese Schlundrinne tritt seitlich von der Speiseröhre in Form einer durch Längsfalten gebildeten Röhre ab und mündet direkt in den Psalter. Nur breiiges und flüssiges Material gelangt in diese Rinne. Die festeren resp. dickflüssigen Bestandteile fallen von der Speiseröhre in den Pansen und Netzmagen. Ein Teil des Speisebreies gelangt auch durch die enge Verbindungsöffnung zwischen dem Netzmagen und dem Psalter in den letzteren. In diesem wird der Speisebrei weiterhin zerkleinert und lebhaft gemischt. Im Labmagen endlich vollziehen sich dieselben Prozesse, wie im Säugetiermagen.

Schließlich müssen wir noch die Frage beantworten, ob der Magen ein für das Leben unentbehrliches Organ darstellt. Dies ist nicht der Fall. Man hat mehrfach Hunden den ganzen Magen völlig exstirpiert und die Speiseröhre direkt mit dem Duodenum verbunden, ohne daß Störungen irgendwelcher Art im Befinden der Versuchstiere auftraten.[1]) In neuerer Zeit ist auch wiederholt an Menschen die totale Exstirpation

[1]) *Czerny:* Beiträge zur operativen Chirurgie. Stuttgart. S. 141. 1878. — *M. Ogata:* Über die Verdauung nach der Ausschaltung des Magens. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1883. 89. — *G. Carvallo* und *V. Pachon:* Recherches sur la digestion chez un chien sans estomac. Arch. de physiol. 5. série. T. 6. S. 106. 1894.

des Magens ausgeführt worden.[1]) Es haben sich auch hier keine Symptome gezeigt, welche den Magen als ein lebenswichtiges Organ erscheinen ließen, dagegen hat gerade hier die Erfahrung die Stellung des Magens im Haushalt des Menschen- und Tierorganismus klar gezeigt. Der Magen ermöglicht es uns, die Nahrungsaufnahme auf eine kurze Zeit zu beschränken. Er bildet gewissermaßen eine Vorratskammer. Außerdem ist der Magen als ein Schutzorgan des übrigen Darmes zu betrachten. Er verhindert die schädigende Wirkung zu warmer oder zu kalter Speisen. Fehlt der Magen, dann ist eine fortwährende Nahrungsaufnahme in kleinen Portionen nötig. Außerdem muß die Speise in Breiform verabreicht werden. Es ist von Interesse, daß sich oft, wenn auch nur ein kleines Stück der Magenwand bei der Operation zurückgeblieben ist, durch dessen Ausweitung ein neuer Magen entwickelt, der dann ebenfalls die Aufnahme einer größeren Nahrungsmenge gestattet.

---

[1]) *Langenbuch:* Über zwei totale Magenresektionen am Menschen. Deutsche med. Wochenschr. 1894. Nr. 52. — *C. Schlatter:* Korrespondenzblatt f. Schweizer Ärzte. **27.** 705. 1897.

Vorlesung XXII.

Die Funktionen des Darmes und seiner Hilfsorgane.

II.

Vom Magen aus gelangt die Speise in das Duodenum und unterliegt hier einer energischen Verdauung. Hier werden, wie wir wiederholt betont haben, die Nahrungsstoffe, die ja nach ihrem ganzen Aufbau sehr verschieden und ganz ungeeignet zur direkten Aufnahme in die Gewebe sind, in mehr oder weniger großem Umfange zu ihren Bausteinen abgetragen. Die komplizierten Kohlehydrate zerfallen in die einfachsten Zucker, die Eiweißkörper in Aminosäuren und Polypeptide und die Fettstoffe endlich in Fettsäuren und Glyzerin. Aus diesen Materialen kann der Körper seine eigenen Gewebsbestandteile aufbauen. Durch die Verdauung werden die Nahrungsstoffe nicht nur geeignet zur Resorption gemacht, sondern vor allem zur Assimilation.

Durch die tiefgehende Aufspaltung der Nahrungsstoffe macht der tierische Organismus die Zellen seiner Gewebe in weitgehendstem Maße von der Art der dem Körper zugeführten Nahrung unabhängig. Ganz gleichgültig, ob er diese der Pflanzen- oder Tierwelt entnimmt, der Zelle werden stets dieselben Kohlehydrate, dieselben Fettstoffe und Proteïne durch das Blut zugeführt. Wir wollen vorausgreifend bemerken, daß offenbar der Darmwand selbst in der Transformation der einzelnen Nahrungsstoffe eine bedeutende Rolle zukommt. In ihr setzt nach allem, was wir wissen, der Aufbau der Eiweißkörper und der Fette aus den Bausteinen ein. Die Resorption erfolgt zweifelsohne in dem Maße, in dem diese Synthese fortschreitet. Dieser Umstand erschwert in erster Linie eine exakte Verfolgung des Verhaltens der Nahrungsstoffe jenseits des Darmes. Unsere Kenntnisse hören im Wesentlichen mit der Aufnahme der Spaltprodukte durch den Darm auf. Man könnte daran denken, durch geeignete Maßnahmen, wie Untersuchung am überlebenden Darme, eine Anhäufung von Abbau- und Aufbauprodukten in diesem zu erwirken, um so dem im Darm vor sich gehenden, unzweifelhaft sehr komplizierten Prozeß auf die Spur zu kommen. Bis jetzt ist es in keinem Falle gelungen, auf diesem Wege zu einwandfreien Resultaten zu kommen. Einzig die Resorption der Fette

und ihr Aufbau aus den Spaltstücken läßt sich mikroskopisch in gewissen Grenzen verfolgen. Für die Proteïne liegen die Verhältnisse viel schwieriger. Die Darmwand selbst besteht zum größten Teil aus Eiweiß. Es ist schwer zu sagen, was neu hinzugekommen ist und was schon vorhanden war. Solange wir nicht imstande sind, einzelne Eiweißkörper schärfer zu charakterisieren, ist es fast aussichtslos, auf dem bis jetzt beschrittenen Wege zu Resultaten mit direkter Beweisführung zu gelangen. Wir dürfen auch nicht vergessen, daß die Fermentwirkung besonders der Zellen gewiß eine äußerst fein eingestellte ist. Sie ist von ganz bestimmten äußeren Bedingungen, wie z. B. den Konzentrationsverhältnissen, abhängig. Jede Störung nach dieser Richtung muß den ganzen Gang der Zellarbeit in andere Bahnen drängen und sie sehr rasch zum Stillstand bringen. Es ist sehr wichtig, daß die Verdauung von weiten Gesichtspunkten aufgefaßt und ihre Bedeutung nicht nach einer bestimmten Richtung festgelegt wird. Wir können erst von diesem Standpunkte aus das Wesen der Verdauung in seinem ganzen Umfange beurteilen, und von ihm aus erscheinen manche neue Wege und neue Ziele am Horizont einer zukünftigen Forschung auf diesem so unendlich verwickelten Gebiete.

Im Duodenum kommt der Chymus zunächst mit dem alkalischen Darmsaft in Berührung. Es beginnt sofort die Neutralisation des sauren Speisebreies. Dieser Saft wird einesteils von Drüschen geliefert, welche in der Schleimhaut des Anfangsteiles des Duodenums eingelagert und unter dem Namen *Brunner*sche Drüsen bekannt sind. Die wesentlichste Rolle bei der Bereitung des Darmsaftes spielen jedoch die *Lieberkühn*schen Drüsen. Sie finden sich in der Schleimhaut des ganzen Dünndarmes. Auch im Dickdarm finden sich derartige kleine Drüsen. Sie sind jedoch nach der Beschaffenheit ihres Epithels und ihrer Funktion von den entsprechenden Drüsen des Dünndarmes wohl zu unterscheiden.

Das Sekret der *Brunner*schen Drüsen ist recht verschieden beurteilt worden. Man hat sie als kleine Pankreasdrüsen bezeichnet und sie andrerseits wieder den Drüsen der Pylorusgegend des Magens an die Seite gestellt. Die Beobachtungen von *J. P. Pawlow* und *Parastschuk* [1]) machen es sehr wahrscheinlich, daß diese Drüsen ein Ferment liefern, das dem Pepsin entspricht. Diese Forscher haben gezeigt, daß auch das Ferment der *Brunner*schen Drüsen der Salzsäure resp. einer Säure zur Aktivierung bedarf. Das Sekret dieser Drüsen hat auch milchkoagulierende Wirkung. Auch hier ließ sich auf dieselbe Weise, wie beim Pylorussaft, der Nachweis erbringen, daß die Auffassung *Pawlows* die richtige ist. [2])

Das Sekret der *Lieberkühn*schen Drüsen ist sehr oft Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen. Es läßt sich leicht gewinnen, indem man am Dünndarm eine Fistel anlegt. Es hat sich gezeigt, daß beim Hunde im nüchternen Zustande keine oder doch nur eine geringe Sekretion vor-

[1]) *J. P. Pawlow* und *S. W. Parastschuk:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 42. 415. 1904.

[2]) *Emil Abderhalden* und *Peter Rona:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 47. 359. 1906.

handen ist. Sie setzt ein, wenn der Darm gereizt wird, sei es mechanisch, sei es chemisch oder elektrisch. Die Nahrungsaufnahme bewirkt auch eine Absonderung. Sie ist in den verschiedenen Abschnitten des gesamten Dünndarmes eine verschiedene. Im oberen Teil desselben ist sie weniger reichlich als in dem unteren. Der Darmsaft reagiert, wie schon gesagt, alkalisch und enthält stets Kochsalz und Natriumkarbonat, und zwar in, wie es scheint, ganz konstantem Verhältnis. Von Fermenten enthält der Darmsaft nach neueren Untersuchungen ein fettspaltendes[1]), ferner ein ziemlich schwach amylolytisch wirkendes. Ferner ist eine Invertase, eine Maltase und bei saugenden Tieren eine Laktase aufgefunden worden. Endlich erwähnen wir das früher schon ausführlicher erwähnte Erepsin, das Eiweißkörper, mit Ausnahme des Kaseïns, nicht angreift, wohl aber dessen Abbauprodukte, die Albumosen und Peptone.

Mit der Produktion des Darmsaftes ist die Funktion der Darmschleimhaut nach dieser Richtung noch keineswegs erschöpft. Wir werden bald sehen, daß von ihr Stoffe sezerniert werden, welche für die Funktion der Pankreasdrüse und des von ihr sezernierten Fermentes, des Trypsins, von der weitgehendsten Bedeutung sind.

Das Sekret der *Brunner*schen und der *Lieberkühn*schen Drüsen tritt vor dem zweier bedeutender Anhangsdrüsen, der Leber und des Pankreas, ganz in den Hintergrund. Selbstverständlich gilt dies nicht für die physiologische Funktion selbst, die ja in keinem Fall ausschließlich vom Standpunkte der Quantität, sondern vornehmlich der Qualität zu beurteilen ist. Besonders die neuere Forschung hat uns gelehrt, daß keine, uns auch noch so unbedeutend erscheinende Funktion irgend eines Organes vernachlässigt werden darf. Die verschiedenartigsten Prozesse greifen unmittelbar ineinander ein und bedingen sich gegenseitig. Ob das Glied in der Kette der gesamten Vorgänge lang oder kurz ist, ist irrelevant. Wir können uns wohl vorstellen, daß das Sekret der *Brunner*schen Drüsen in manchen Fällen von der größten Bedeutung für die Verdauung der Eiweißkörper sein kann. Der Pankreassaft ist nicht, oder doch nur ganz mangelhaft imstande, z. B. Bindegewebe zu lösen, während das Pepsin in Gemeinschaft mit Salzsäure diesen Prozeß recht rasch vollzieht. Nun wissen wir, daß bei fettreicher Nahrung die Sekretion des Magensaftes in recht weitgehendem Maße gehemmt sein kann. Das Sekret der *Brunner*schen Drüsen kann in diesen Fällen in die Lücke treten.

Das eine der genannten Hilfsorgane des Darmes, die Leber, liefert beständig ein eigenartiges Sekret, die Galle, die sie fortwährend durch einen mit dem Duodenum verbundenen Abführungsgang an den Darm abgibt. Es verdient hervorgehoben zu werden, daß die Sekretion der Galle eine beständige ist, nur wechselt ihre Menge. Sie dauert auch beim Hungern fort, nimmt jedoch beträchtlich ab. Nach der Nahrungsaufnahme steigt die Gallensekretion an, und zwar sind auch für sie Abhängigkeits-

[1]) *W. Boldireff:* Das fettspaltende Ferment des Darmsaftes. Zentralbl. f. Physiol. 18. 460. 1905.

verhältnisse von der Art der aufgenommenen Nahrung festgestellt worden. Wir kommen auf diese Verhältnisse bald zurück.[1])

Die Galle, so wie sie in den Darm sich ergießt, stellt ein Gemenge der Sekrete der Leberzellen selbst und der Drüsen der Gallenblase und der Gallengänge dar. Letztere liefern hauptsächlich Schleim. Die Galle reagiert auf Lackmus alkalisch. Ihre Farbe wechselt je nach der Tierart und auch bei Vertretern derselben Spezies kommen Unterschiede vor. Beim Menschen ist die frische Galle goldgelb oder auch grün gefärbt. Sie enthält außer Salzen, Mucin und Wasser einige ihr eigene Stoffe. Es sind dies die Gallensäuren, die an Alkali gebunden sind, und die Gallenfarbstoffe. Ferner finden wir regelmäßig Bestandteile, welche auch sonst im Körper vorkommen. Es sind dies das Cholesterin, das Lecithin, Seifen, Neutralfette und Harnstoff. Auch gepaarte Glukuronsäuren sind in der Galle nachgewiesen worden. Uns interessieren hier hauptsächlich die gallensauren Salze. Auf die Gallenfarbstoffe und ihre Entstehung werden wir bei der Besprechung des Blutfarbstoffes, von dem sie herstammen, zurückkommen. Daß die Gallensäuren ganz unzweifelhaft ihre Entstehung der Tätigkeit der Leberzellen verdanken, geht aus manchen Beobachtungen hervor. Wird z. B. einem Frosche die Leber vollständig exstirpiert, so lassen sich in seinen Geweben keine gallensauren Salze nachweisen. Würden sie auch in anderen Organen als der Leber produziert, so müßten sie sich finden lassen, vorausgesetzt, daß man nicht zu der Annahme greifen will, daß die Leber mit anderen Organen zusammenarbeitet und z. B. die Vorstufen oder doch bestimmte Bausteine zur Bildung der Gallensäuren liefert. So sehr wir im allgemeinen auf derartige Beziehungen zwischen den einzelnen Organen Rücksicht nehmen müssen, darf in diesem Falle der Beweis doch als erbracht gelten, daß die Leber der ausschließliche Entstehungsort der Gallensäuren ist. Jede andere Annahme würde gezwungen erscheinen. Auch beim Hunde läßt sich nachweisen, daß die Bereitung der Gallensäuren eine Funktion der Leberzellen ist. Unterbindet man diesem den Ductus choledochus, so findet zunächst eine Stauung der gebildeten Galle statt. Es gehen Gallenbestandteile in die Lymphe über und werden nun durch den Ductus thoracicus dem Blute zugeführt. Wird nun gleichzeitig mit der Unterbindung des Ductus choledochus auch der letztere mit abgebunden, so lassen sich im Blute keine Gallensäuren mehr auffinden.

Die in der Galle aufgefundenen Gallensäuren gehören zwei Gruppen an, nämlich der Glykochol- und der Taurocholgruppe. Sie unterscheiden sich dadurch, daß die Vertreter der ersten Gruppe Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff enthalten und bei ihrer Spaltung Glykokoll und einen zweiten Paarling, eine stickstofffreie Säure liefern, während die der letzteren Gruppe zugehörenden Gallensäuren neben den genannten

[1]) *Barbèra:* Ancora sull' eliminazione della bile dopo le varie alimentazioni e dopo l'ingestione di urea, di acido urico etc. etc. Nuovo contributo alla conoscenza del significato fisiologico della bile. Bull. della szienz. med. di Bologna. [7.] **9.** 1898.

Elementen noch Schwefel aufweisen. Sie geben außerdem bei ihrer Spaltung Taurin und gleichfalls eine stickstofffreie Säure. Der diesen beiden Gruppen von Gallensäuren zukommende stickstofffreie Paarling, der übrigens bei verschiedenen Gallensäuren eine verschiedene Zusammensetzung hat, ist seiner Konstitution nach noch nicht aufgeklärt. Er trägt den Kollektivnamen Cholsäure, auch Cholalsäure genannt. Wir wollen erwähnen, daß vielfach Beziehungen zu dem Cholesterin vermutet worden sind, ohne daß es jedoch gelungen wäre, einen durchgreifenden Beweis für diese Annahme zu erbringen.

In den Mengenverhältnissen schwanken diese beiden Gruppen von Gallensäuren sehr je nach der Tierart, auch kann die eine oder andere Gruppe fehlen. Die Glykocholsäure, $C_{26}H_{43}NO_6$, findet sich stets in der Menschen- und Rindergalle. Sie fehlt dagegen oft der Galle der Fleischfresser. Sie zerfällt beim Kochen mit Säuren oder Alkalien in Cholsäure und Glykokoll. Außer der Glykocholsäure findet sich oft eine zweite, die Glykocholeïnsäure[1]), die sich von der ersteren durch die andere Beschaffenheit der „Cholalsäure“, auch Choleïnsäure genannt, unterscheidet. Sie besitzt andere Löslichkeitsverhältnisse und schmilzt höher. Aus der Schweinegalle ist eine Hyoglykocholsäure[2]) isoliert worden.

Die Taurocholsäure[3]) zerfällt unter denselben Bedingungen, wie den bei der Glykocholsäure erwähnten, in Taurin und Cholalsäure. Sie hat die Zusammensetzung $C_{26}H_{45}NSO_7$. In der Galle der Gänse findet sich eine andere, ebenfalls schwefelhaltige Gallensäure, die sog. Taurochenocholsäure.[4])

In der Galle des Haifisches, Scymnus borealis, hat *Olof Hammarsten*[5]), dem wir die eingehendsten Untersuchungen über die Galle verschiedener Tierarten verdanken, an Stelle der Gallensäuren zwei Ätherschwefelsäuren beobachtet, die er Scymnolschwefelsäuren nennt. Sie liefern neben Schwefelsäure bei ihrer Spaltung eine Verbindung, die nach ihren Reaktionen offenbar der Gruppe der Cholsäuren angehört.

Wie schon betont, ist uns nur der eine Paarling der Gallensäure nach seinem Aufbau genau bekannt, es sind dies das Glykokoll und das Taurin. Diese beiden Verbindungen stammen, wie wir bereits eingehend erörtert haben, von den Proteïnen ab, und zwar ist uns das Glykokoll

[1]) *V. Wahlgren:* Über Glykocholeïnsäure Zeitschr. f. physiol. Chemie. **36**. 556. 1902. — *O. Hammarsten:* Untersuchungen über die Gallen einiger Polartiere. II. Über die Galle des Moschusochsen. Ebenda. **43**. 109. 1904. — *H. P. T. Örum:* Chemische Untersuchungen über die Menschengalle. Skandin. Archiv f. Physiol. **16**. 273. 1904. — *C. Gundelach* und *Ad. Strecker:* Untersuchung der Schweinegalle. *Liebigs* Annalen. **62**. 205. 1847.

[2]) *Severin Jolin:* Über die Säuren der Schweinegalle. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **12**. 512. 1888 und ebenda. **13**. 205. 1889.

[3]) Vgl. bezüglich der Reindarstellung von Taurocholsäure: *Olof Hammarsten:* Über die Darstellung kristallinischer Taurocholsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **43**. 127. 1904 und *Stefan Tengström:* Untersuchungen über die gallensauren Alkalien der Rindergalle. Ebenda. **41**. 210. 1904.

[4]) *Heintz* und *Wislicenus: Poggendorffs* Annalen. **108**. 547. 1859.

[5]) *Olof Hammarsten:* Über eine neue Gruppe gepaarter Gallensäuren. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **24**. 323. 1898.

als direktes Spaltprodukt des Eiweiß bekannt, während das Taurin ganz offenbar aus dem Cystin durch weitere Umwandlung entsteht.

Die Cholsäure ist ihrem Aufbau nach noch wenig aufgeklärt. Es ist *Mylius*[1]) gelungen, aus ihr eine einbasische Alkoholsäure mit einer sekundären und zwei primären Alkoholgruppen zu gewinnen. Bei der Oxydation der Cholsäure erhält man die sog. Dehydrocholsäure, $C_{24}H_{34}O_5$, und bei energischerer Einwirkung Biliansäure, $C_{24}H_{34}O_8$. Diese soll übrigens nicht einheitlich sein und ein Gemisch von Biliansäure und Isobiliansäure darstellen. Durch die Oxydation der Biliansäure gelangt man zu einer sog. Ciliansäure, $C_{20}H_{28}O_8$. Durch Reduktion endlich ist eine Desoxycholsäure, $C_{24}H_{40}O_4$, gewonnen worden. Wir können der Cholsäure nach allem, was wir wissen, folgende Formel geben: $C_{20}H_{31}\left\{\begin{matrix} CH(OH \\ (CH_2OH)_2 \\ COOH \end{matrix}\right\}$. Auch die Choleïnsäure ist oxydiert worden, ohne daß es gelungen wäre, ihre Konstitution aufzuklären. Wir wollen auch noch erwähnen, daß aus der Menschengalle eine als Fellinsäure[2]), $C_{23}H_{40}O_4$, bezeichnete Cholsäure isoliert worden ist. In der Eisbärengalle hat endlich *Olof Hammarsten*[3]) eine Ursocholeïnsäure, $C_{19}H_{30}O_4$ oder $C_{18}H_{28}O_4$, gefunden.

Wir können einstweilen mit diesen Befunden wenig anfangen und sind vorläufig über die Abstammung der Gallensäuren und ihr weiteres Schicksal im tierischen Organismus auf Vermutungen angewiesen. Es ist wohl möglich, daß sie zum Cholesterin in Beziehung stehen, irgend welche

---

[1]) Vgl. u. a. *Strecker:* Untersuchungen der Ochsengalle. *Liebigs* Annalen. **65**. 1. 1848. — Vorläufige Notiz über die Spaltung der Cholalsäure in Glykokoll und stickstofffreie Säuren. Ebenda. **65**. 130. 1848. — Untersuchung der Ochsengalle. Ebenda. **67**. 1. 1848. — Beobachtungen über die Gallen verschiedener Tiere. Ebenda. **70**. 149. 1849. — *F. Mylius:* Über die Cholsäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **19**. 369 und 2000, 1886 und: Notiz über die Darstellung und die Zusammensetzung der Cholsäure. Zeitschrift f. physiol. Chemie. **12**. 262. 1888. — Vgl. auch *P. T. Clève:* Sur les produits d'oxydation de l'acide cholalique. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **91**. 1073. 1880. — *Olof Hammarsten:* Über Dehydrocholsäure, ein neues Oxydationsprodukt der Cholalsäure. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **14**. 71. 1881. — *Lassar-Cohn:* Über Oxydationsprodukte der Cholalsäure. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **32**. 683. 1899. — Zur Kenntnis der Säuren der Rindergalle. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **17**. 607. 1893. — *Fritz Pregl:* Über die Darstellung und einige Reaktionen der Cholalsäure. *Pflügers* Archiv. **71**. 303. 1898 und: Über Eigenschaften und Darstellung zweier Derivate der Cholalsäure. *Pflügers* Archiv. **72**. 266. 1898. — Über Isolierung von Desoxycholsäure und Cholalsäure aus frischer Rindergalle und über Oxydationsprodukte dieser Säuren. Sitzungsberichte der kaiserl. Akad. d. Wissensch. in Wien. Mathem.-naturw. Klasse. **111**. Abt. II b. Oktober 1902 und: Über die Ursache der Schwefelsäure-Fluoreszenzreaktion der Gallensäuren. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **45**. 166. 1905. — *Gotthard Bulnheim:* Beiträge zur Kenntnis der Gallensäuren. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **25**. 296. 1898.

[2]) *G. Schotten:* Über die Säuren der menschlichen Galle. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **11**. 268. 1887. — *Lassar-Cohn:* Die kristallisierbaren Säuren der menschlichen Galle. Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch. **27**. 1339. 1894.

[3]) *Olof Hammarsten:* Untersuchungen über die Gallen einiger Polartiere. I. Über die Galle des Eisbären. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **36**. 525. 1902.

sichere Anhaltspunkte für eine solche Annahme sind jedoch nicht vorhanden.

Die Zusammensetzung der Galle schwankt nicht nur in den Mengen der Gallensäuren, sondern auch den übrigen Bestandteilen. Es seien hier einige Zahlen über den Gehalt der Galle an einzelnen Bestandteilen angeführt.[1]) Auf 1000 Teile Lebergalle kommen:

Feste Stoffe	25·20	35·26	25·40
Wasser	974·80	964·74	974·60
Mucin und Farbstoff . .	5·29	4·29	5·15
Gallensaure Alkalien . .	9·31	18·24	9·04
Taurocholat	3·03	2·08	2·18
Glykocholat	6·28	16·16	6·86
Fettsäuren aus Seifen .	1·23	1·36	1·01
Cholesterin	0·63	1·60	1·50
Lecithin	0·22	0·57	0·65
Fett	0·22	0·96	0·61
Lösliche Salze	8·07	6·76	7·25
Unlösliche Salze	0·25	0·49	0·21

Unter den Salzen prävaliert Chlornatrium. Schwefelsäure und Phosphorsäure sind in nur geringen Mengen vorhanden. Die in der Gallenblase befindliche Galle zeigt eine andere Zusammensetzung, als die direkt aus den Gallengängen ausfließende. Es rührt dies daher, daß die in der Gallenblase gesammelte Galle je nach der Dauer ihres Verweilens in dieser durch Wasserresorption eingedickt wird und zugleich von der Schleimhaut der Blase Mucin- und andere Stoffe an sie abgegeben werden. Die folgenden Analysen geben ein Bild der in der Gallenblase vor sich gehenden Veränderungen der Lebergalle.[2])

	Lebergalle	Blasengalle
Feste Stoffe	2·060	16·020
Wasser	97·940	83·980
Mucin und Farbstoff . . .	0·276	4·438
Gallensaure Alkalien . . .	0·847	8·723
Taurocholat	0·106	1·934
Glykocholat	0·741	6·789
Fettsäuren aus Seifen . . .	—	1·058
Cholesterin	0·078	0·870
Lecithin	0·028	0·141
Fett		0·150
Lösliche Salze	0·802	0·302
Unlösliche Salze	0·020	0·236

[1]) *Olof Hammarsten:* Lehrbuch der physiol. Chemie. 5. Auflage. I. Teil. S. 276. 1904. — Vgl. auch: Zur Chemie der Galle. Ergebnisse der Physiologie. (Asher & Spiro.) Jg. 4. S. 1. 1905. — Vgl. noch von demselben Autor: Untersuchungen über die Galle einiger Polartiere. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 32. 435. 1901.

[2]) *Olof Hammarsten:* Zur Kenntnis der Lebergalle des Menschen. Nova acta Reg. Soc. Upsal. Serie III. 1894.

Der Galle ist zu verschiedenen Zeiten eine recht verschiedene Bedeutung im Haushalte des tierischen Organismus zugeschrieben worden. Sie ist sogar als Exkret bezeichnet worden. Die Galle sollte die Nebenprodukte, die bei der Tätigkeit der Leberzellen entstehen, wegführen. Wir wissen, daß die Leber eine sehr bedeutsame Rolle im Stoffwechsel des tierischen Organismus spielt. In ihren Zellen vollziehen sich beständig gewaltige Umsetzungen und Synthesen. Ihre Einschaltung zwischen die Blutbahnen der Eingeweide und diejenigen des übrigen Körpers lassen ihre zahlreichen wichtigen Funktionen ohne weiteres erkennen. Wir haben ihre Rolle im Kohlehydratstoffwechsel eingehend besprochen und gesehen, daß die Leberzellen einesteils aus Traubenzuckermolekülen Glykogen aufbauen und andrerseits dieses wiederum in die einfachen Bausteine zerlegen. Mancherlei Befunde deuten darauf hin, daß die Leber bei der Umwandlung der Fette und der Proteïne in Kohlehydrate eine große Rolle spielt. Auch im Eiweißstoffwechsel nimmt sie eine zentrale Stellung ein. In ihr vollzieht sich die Bildung von Harnstoff, resp. von Harnsäure. Sie fängt das im Darmkanal und im Darme selbst frei werdende Ammoniak direkt ab, um es in mannigfacher Weise zu verwenden, teils z. B. zur Harnstoffbildung, teils zur Neutralisation von Säuren. Die Leber stapelt auch viele dem Körper schädliche oder doch fremdartige Stoffe auf. Es beweisen dies die mächtigen Eisenlager bei reichlicher Eisenzufuhr und der Befund anderer, dem Körper sonst fremder Verbindungen. Die Leberzellen vollziehen auch die Kuppelung mancher dem Organismus schädlicher Stoffe mit Schwefelsäure und Glukuronsäure. Es ist schon möglich, daß bei all diesen Prozessen, mit denen übrigens die Funktionen der Leber noch gar nicht erschöpft sind, beständig Abfallprodukte entstehen, die die Leberzellen nicht mehr weiter verwerten können und deshalb nach außen abgeben. Diese Ansicht findet eine Stütze darin, daß manche Produkte der Galle für den Organismus durchaus nicht gleichgültig sind. So wissen wir, daß gallensaure Salze die Pulsfrequenz stark herabsetzen. Es rührt dies von einer Einwirkung auf das Herz her. Dieses wird zunächst gereizt, es tritt ganz kurze Zeit eine Beschleunigung der Herzaktion auf, der sehr bald eine Verlangsamung folgt. Auch die Atmung wird verlangsamt. Wir werden bei der Besprechung des Ikterus, eines Symptomenkomplexes, der dem verhinderten Abfluß der Galle in den Darm folgt, sehen, welch schwere Erscheinungen auftreten können, wenn das Sekret der Leberzellen, die Galle, gezwungen wird, seinen Ausscheidungsweg durch Vermittlung der Lymph- und der Blutbahn durch die Nieren zu nehmen. Daß unzweifelhaft die Galle bei der Verdauung eine große Rolle spielt, würde nicht unbedingt gegen eine solche Auffassung der Galle sprechen. Es könnte eine Anpassung vorliegen. Es wäre auch nicht auffallend, wenn der tierische Organismus eine bestimmte Funktion verschiedenen Zwecken nutzbar macht. Die Gallenabsonderung nimmt auch deshalb eine Sonderstellung ein, weil es bis jetzt nicht gelungen ist, sekretorische Nerven, die ihre Bildung regeln, aufzufinden. Die Leber verhält sich somit in dieser Be-

ziehung gleich den Nieren. Die Gallenabsonderung wäre somit der Harnbildung an die Seite zu stellen. Bei allen anderen Absonderungsvorgängen sind wir bis jetzt beständig auf sekretorische Nerven gestoßen. Wir wollen auf den Umstand, daß für die Leber keine sekretorischen Nerven aufgefunden sind, kein großes Gewicht legen, war es doch bis vor ganz kurzer Zeit unmöglich, die sekretorischen Nerven des Magens und der Pankreasdrüse einwandfrei nachzuweisen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß man diesen auch bei der Leber und vielleicht auch bei der Niere noch begegnen wird. Manche sich wiedersprechende Beobachtungen und viele in den Rahmen der jetzigen Theorien der Gallen- und speziell der Harnabsonderung nicht hineinpassende Beobachtungen würden mit der Auffindung der sekretorischen Nerven der genannten Organe sofort eine Erklärung finden.

Es sind durch die Versuche von *Pawlow* und seiner Schule viele Beobachtungen bekannt geworden, die den Zusammenhang zwischen der Verdauung und der Gallensekretion so eng geknüpft haben, daß wir die Galle unbedingt als ein ganz spezifisches Sekret der Leberzellen auffassen müssen. Die Gallenbestandteile sind keine Abfallstoffe des Zellstoffwechsels, sie sind vielmehr ihrer ganzen Bildung und ihrer ganzen Funktion nach als echte Sekretionsprodukte aufzufassen. Es ist wohl möglich, daß die Bildung der Gallenbestandteile an bestimmte Zellen gebunden ist. Ebenso ist es denkbar, daß ihre Enstehung trotzdem mit dem intermediären Stoffwechsel der Leber in der Weise zusammenhängt, daß die Leberzellen gewisse Abbauprodukte in einer spezifischen Weise weiter verwerten. Der Umstand, daß die Galle beständig fließt, spricht nicht gegen eine solche Auffassung der Gallenbereitung. Unsere Kenntnisse über das Schicksal der Galle sind noch sehr dürftige. Wir wissen nicht, ob nicht beständig ein Teil wieder zur Resorption gelangt. Man hat oft geradezu von einem Kreislauf der Galle gesprochen und angenommen, daß beständig Galle zur Resorption gelangt und wieder ausgeschieden wird. Man hat auch beobachtet, daß die Galle und ihre Bestandteile, namentlich die gallensauren Salze die Sekretion der Galle beschleunigen. Die nach dieser Richtung ausgeführten Untersuchungen lassen uns vorläufig im unklaren, welche Bedeutung wir dieser Rückresorption zuzuschreiben haben.

Da man nicht recht wußte, welche Funktion der Galle eigentlich im ganzen Verdauungsprozeß zukommt, hat man ihr sehr viele und sehr verschiedene zugeschrieben. Die Galle sollte einmal als Antiseptikum wirken. Man hatte beobachtet, daß Tiere, welchen eine Gallenfistel angelegt war, vermehrte Fäulniserscheinungen im Darme zeigten. Nun haben aber direkte Versuche mit der Galle selbst ergeben, daß sie wohl hemmend auf die Entwicklung gewisser Bakterien einwirken kann, jedoch durchaus kein gutes Antiseptikum ist. Wurde ferner aus der Nahrung von Gallenfisteltieren das Fett ganz weggelassen oder doch stark eingeschränkt, so zeigten sich keine stärkeren Fäulniserscheinungen im Darm als unter normalen Verhältnissen. Es war somit nicht die Abwesenheit der Galle schuld

an den beobachteten intensiveren Fäulnisprozessen, sondern die mangelhafte Resorption des Fettes.

Der Galle ist ferner ein Einfluß auf die Darmperistaltik zugeschrieben worden. Welche Bedeutung dieser Wirkung unter normalen Verhältnissen zukommt, ist noch unentschieden. Man hat ferner beobachtet, daß, wenn man Galle zu einer peptischen Eiweißverdauungsflüssigkeit zusetzt, sofort ein Niederschlag entsteht. Nun tritt normalerweise ja beständig aus dem Magen saurer Chymus vereint mit Pepsin in das Duodenum über. Es wäre denkbar, daß die in diesem Darmabschnitt nicht mehr erwünschte Wirkung des Pepsins durch die Galle in der Art verhindert würde, daß diese das Pepsin mit dem Eiweiß und seinen höheren Spaltprodukten fällt. Nun ist es aber nie gelungen, im Darme selbst eine solche Niederschlagsbildung in einwandfreier Weise nachzuweisen, so daß vorläufig die Übertragung der Resultate der Reagenzglasversuche auf die normalen Verhältnisse keine Berechtigung hat. Immerhin darf als sehr wahrscheinlich angenommen werden, daß die Galle das Pepsin an seiner weiteren Wirkung hindert.

Einer ganz wesentlichen Funktion der Galle sind wir schon begegnet, nämlich ihrer Rolle bei der Resorption der Fette. Wir haben bereits gesehen, daß ein großer Teil des Fettes, ja, vielleicht das gesamte Fett vollständig in seine Komponenten, in die Fettsäuren und in Glyzerin, zerlegt wird. Die Galle ist nun ein ausgezeichnetes Lösungsmittel für die Fettsäuren und Seifen und diesem Umstande wird eine große Bedeutung für die Resorption der Fette resp. deren Spaltprodukte zugeschrieben. Bevor durch die direkten Versuche diese Rolle der Galle einwandfrei festgestellt war, hatte man schon beobachtet, daß, wenn aus irgend einem Grunde der Gallenzufluß zum Darme verhindert war, die Exkremente eine auffallend blasse Farbe zeigten und bei etwas reichlicher Fettzufuhr ohne weiteres erkennen ließen, daß sie eine Menge unverdauten Fettes enthielten. Auch aus einer anderen Erscheinung ließ sich eine mangelhafte Resorption des Nahrungsfettes erkennen. Versuchstiere, denen die Galle nach außen abgeleitet war, nahmen bei einer Nahrung, mit der sie vor dem Versuche mit Leichtigkeit ihren Körperbestand erhalten, ja sogar ihn vermehrt hatten, rasch an Körpergewicht ab. Es ist klar, daß der Verlust eines so kalorienreichen Nahrungsstoffes, wie des Fettes, sich rasch im Haushalte des Organismus geltend macht. Wählt man die Nahrung dieser Tiere so, daß ihnen die genügende Kalorienzahl in resorptionsfähiger Form, z. B. als Eiweiß oder als Kohlehydrate, zugeführt wird, so hört der Gewichtsverlust auf. Ganz aufgehoben ist die Fettresorption keineswegs, sie ist nur eingeschränkt. Daß bei reichlicher Fettzufuhr auch die Resorption resp. die Verdauung der Eiweißstoffe leiden wird, ist klar, denn die Fettteilchen können rein mechanisch die Einwirkung des Verdauungssaftes auf die Proteïne verhindern oder doch erschweren.

Die Galle nimmt nicht nur durch Lösung der Fettsäuren und ihrer Alkalisalze an der Resorption der Fette teil, ihre Bedeutung ist eine viel

weitergehende. Wir müssen daran erinnern, daß das Fett durch ein besonderes Ferment, das Steapsin, auch Lipase genannt, zerlegt wird. Dieses Ferment findet sich im Pankreassaft zunächst nicht als solches vor, sondern als Zymogen. Dieses wird nun von der Galle aktiviert. Es scheint nach einigen Beobachtungen, daß die Galle außerdem noch die fettspaltende Wirkung des Steapsins direkt erhöht.[1]) Es kommt ihr somit ganz unzweifelhaft bei der Umwandlung der Fette und ihrer Resorption eine sehr bedeutungsvolle Rolle zu.

Ein exakter Einblick in die Bedingungen der Absonderung der Galle und damit auch ihrer Funktion war erst möglich, als *Pawlow*[2]) an Stelle der alten Gallenblasenfistel die Einmündungsstelle des Ductus choledochus in das Dudenum nach außen verlegte und nun so unter normalen Bedingungen die Gallensekretion verfolgen konnte. Er schnitt die Mündung des Ductus choledochus mit einem Stückchen der Darmschleimhaut heraus und nähte es in die Bauchwunde ein. Die Beobachtungen an Tieren, deren Galle aus Fisteln der Gallenblase ausfloß, konnten naturgemäß zu keinen einwandfreien Beobachtungen führen, denn diese stellt normalerweise ja nur ein Reservoir der Galle dar, durch deren beständige Entleerung nach außen man außerdem die ganze Gallensekretion unter ganz anormale Bedingungen stellt.

Pawlow gelang es, an der Menge der aus der normalen Öffnung ausfließenden Galle sofort die Abhängigkeit der Gallensekretion von der Nahrungsaufnahme zu zeigen. Nicht nur diese allein ist ausschlaggebend, denn auch hier beeinflußt die Art der Nahrung die Menge der sezernierten Galle. So weiß man, daß Fleisch eine besonders intensive Gallensekretion hervorruft, während die Kohlehydrate von nur geringer Wirkung sind. Die Fette stehen in der Mitte zwischen dem Fleisch und den Kohlehydraten in ihrer gallentreibenden Wirkung. Auch in der Art der Sekretion machen sich die verschiedenen Nahrungsstoffe geltend. Das Maximum der Gallenabsonderung wird für diese nicht zu gleichen Zeiten erreicht, es scheinen auch hier ganz spezifische Unterschiede vorhanden zu sein. Der Zweck dieser Anpassung an die verschiedenen Nahrungsstoffe wird sofort verständlich, wenn wir darauf hinweisen, daß die Galle die Wirkung des Pankreassaftes unterstützt, und zwar in der Art, daß sie die Wirkung der Fermente der Pankreasdrüse ganz beträchtlich steigert. Am meisten macht sich dieser Einfluß beim fettspaltenden Fermente geltend, aber auch die Wirkung des Trypsins und der Diastase wird erhöht. Der Galle kommt somit nicht nur bei der Verdauung der Fette, sondern auch bei derjenigen der übrigen Nahrungsstoffe eine ganz hervorragende Rolle zu. Sie vermittelt außerdem den Übergang der Verdauung im Magen zu der-

---

[1]) *M. Nencki:* Über die Spaltung der Säureester der Fettreihe und der aromatischen Verbindungen im Organismus und durch das Pankreas. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **20**. 367. 1885.

[2]) *J. P. Pawlow:* Le travail des glandes digestives. Traduit par MM. *V. Pachon* et *J. Sabrazès*. Masson et Cie., Paris 1901. S. 249 ff.

jenigen im Darme, indem höchstwahrscheinlich die Galle das Pepsin zerstört.

Die Funktion der Galle wird im allgemeinen nicht als so wichtig eingeschätzt, als es nach den Versuchen *Pawlows* erscheinen möchte. Man hat nämlich gefunden, daß die Galle vollständig vom Darm entfernt gehalten werden kann, ohne daß bei richtiger Auswahl der Nahrung schwere Störungen auftreten. Es wäre unrichtig, auf eine Minderwertigkeit der Galle im Verdauungsprozeß zu schließen, denn selbst die Exstirpation der Pankreasdrüse ist nicht von einem völligen Versagen der Verdauung gefolgt. Der tierische Organismus hat stets Mittel und Wege zur Verfügung, um ausfallende Funktionen zu ergänzen. Die Pankreasfermente entfalten ihre Wirkung auch ohne Galle, nur werden sie langsamer arbeiten. Auch ein Teil des Fettes gelangt zur Resorption. Es existieren noch keine exakten Versuche über die Bedeutung des Fehlens der Galle für den gesamten Stoffwechsel. Ihre Abwesenheit ist vor allem schon deshalb nicht gleichgültig, weil sie die Wahl der Nahrung beschränkt. Es müssen vor allem fettreiche Speisen vermieden werden. Wir möchten nur hervorheben, daß es nicht richtig ist, aus dem Umstande, daß es gelingt, ein Tier beim Ausfall einer bestimmten Funktion unter ganz bestimmten Bedingungen nicht nur am Leben, sondern auch in ganz gutem Ernährungszustande zu erhalten, den Schluß zu ziehen, daß nun diese Funktion gewissermaßen geradezu entbehrlich ist. Man würde schwere Irrtümer begehen, ganz ebenso wie es unrichtig ist, aus dem Umstand, daß es möglich ist, auch ohne den Magen durchzukommen, diesem Organe eine physiologisch untergeordnete Stellung anzuweisen. Wir müssen uns daran gewöhnen, die Zusammenarbeit aller Organe stets im Auge zu behalten und die Funktion bestimmter Organe niemals allein unter einer bestimmten Bedingung zu verfolgen, sondern unter möglichst verschiedenartigen und vor allem den natürlichen möglichst entsprechenden Verhältnissen. Erst dann wird uns zuweilen die Bedeutung eines Organs und seiner Funktion klar und deutlich werden.

Nachdem wir nun den Übergang der Magenverdauung zu derjenigen im Darme verfolgt haben, wenden wir uns jetzt zu letzterer, und zwar speziell zu den Funktionen des Pankreassaftes. Er enthält, wie wir schon wiederholt festgestellt haben, drei Fermente. Einmal das Trypsin, dann das Steapsin und ein diastatisch wirkendes Ferment. Während für die Pankreasdiastase es noch nicht über allen Zweifel erhaben ist, ob auch sie in einem Zymogenzustand sezerniert wird, ist es für das Trypsin und das Steapsin absolut sichergestellt. Die Aktivierung des letzteren haben wir bereits schon besprochen. Das Trypsinzymogen wird nach den wichtigen Beobachtungen *Pawlows* im Darme von einem im Darmsafte vorkommenden Stoffe aktiviert. *Pawlow* nennt diesen Stoff Enterokinase. Sehr wahrscheinlich gehört sie in die Gruppe der Fermente. Es gelingt, mit kleinen Mengen von Enterokinase große Trypsinzymogenmengen zu aktivieren. Sie ist offenbar als ein Sekret der Darmschleimhaut auf-

zufassen. Man kann direkt Darmsaft, aus einer Darmfistel gewonnen, dem inaktiven Pankreassaft zufügen. Die Enterokinase läßt sich auch bereiten, wenn man die oberflächlichsten Schichten der Darmschleimhaut abschabt und aus diesem Produkt ein Extrakt herstellt. Die Wirkung der Enterokinase läßt sich sehr leicht und schlagend demonstrieren. Hat man einen Pankreassaft, der in keine Berührung mit der Darmschleimhaut getreten ist und der infolgedessen ganz inaktiv ist[1]), so wird dieser z. B. Fibrin nicht auflösen. Fügt man zu einer zweiten Probe desselben Pankreassaftes einen Tropfen Darmsaft oder des Extraktes der obersten Schichten der Darmschleimhaut, so sieht man bald eine Lösung des Fibrins eintreten. Es ist einstweilen nicht klar, wie man sich die Wirkung der Enterokinase vorzustellen hat. Man könnte daran denken, daß nicht eine eigentliche Aktivierung vorliegt, sondern daß die Enterokinase selbst ein proteolytisches Ferment ist, das die Eiweißspaltung einleitet. Wir haben bereits betont, daß das Pepsin ganz offenbar das Eiweißmolekül in ganz anderer Weise angreift, als das Trypsin. Beide setzen mit ihrer Wirkung an anderer Stelle des Eiweißmoleküls ein. Es wäre möglich, daß die Enterokinase die Arbeit des Pepsins wieder aufnimmt und dem Trypsin Bruchstücke liefert, die nun für dieses angreifbar sind. Wir können uns jedoch auch vorstellen, daß die Enterokinase das Trypsinzymogen selbst angreift und in irgend einer Weise modifiziert, so daß es nun diejenigen Gruppen frei zur Verfügung hat, um das Eiweiß und seine höheren und niederen Spaltstücke zu zerlegen. Man könnte versucht sein, anzunehmen, daß zwischen dem Trypsinzymogen und der Enterokinase eine Bindung stattfindet und erst aus der Vereinigung dieser beiden Verbindungen das wirksame Trypsin hervorgeht. Wäre diese Anschauung richtig, dann müßten selbstverständlich die Enterokinase und das Trypsinzymogen stets in ganz bestimmtem Verhältnis aktiv werden. Dies scheint jedoch nicht der Fall zu sein, denn es gelingt mit wenig Enterokinase, sehr viel Trypsinzymogen zu aktivieren. Wir haben hier wiederum ein Zusammenarbeiten verschiedener Organe vor uns. Die Pankreasdrüse entsendet das Zymogen und die Zellen der Darmschleimhaut bilden den Aktivator. Daß dieser ganze Prozeß nicht etwa in dem Sinne aufgefaßt werden darf, daß das Sekret der Darmschleimhaut nun beständig Enterokinase enthält, gleichgültig, ob Pankreassaft in den Darm sich ergießt oder nicht, haben *Pawlow* und sein Schüler *Sawitsch*[2]) in sehr hübschen Experimenten gezeigt. Wird in eine Darmfistel eine Kanüle eingeführt, so bewirkt dieser mechanische Reiz eine Sekretion von Darmsaft. Dieser zeigt einen geringen Kinasegehalt und besteht hauptsächlich aus Wasser. Im Laufe einiger Stunden enthält der nun spärliche

[1]) Es sei hier erwähnt, daß die Fermente des Pankreassaftes, wie es scheint, stets zum Teil, wenn auch in geringer Menge, in aktiver Form zur Ausscheidung gelangen. Vgl. *B. P. Babkin:* Zur Frage der sekretorischen Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse. Berichte der kaiserl. militärärztl. Akad. zu St. Petersburg. **11**. Nr. 2 und 3. 93. 1904.

[2]) *W. Sawitsch:* L'agent excito-sécrétoire du nouveau ferment intestinal. Soc. des méd. russes de St. Pétersbourg. 1900/01.

Darmsaft fast keine Kinase mehr. Werden nun in den Darmkanal einige Kubikzentimeter von Pankreassaft eingebracht, so fließt ein an Kinase sehr reicher Saft ab. Gekochter Pankreassaft hat keinen Effekt. Die Sekretion des Darmsaftes ist somit kein so einfacher und vor allem einheitlicher Prozeß, wie man sich gewöhnlich vorstellt. Seine Zusammensetzung wird wenigstens durch zwei voneinander in weiter Grenze unabhängige Faktoren bedingt. Die Kinaseproduktion und die Bildung der übrigen Bestandteile des Sekretes der Darmschleimhaut und ihrer Drüsen sind getrennte Prozesse. Der Darmsaft hat nicht nur durch seinen Gehalt an Enterokinase einen begünstigenden Einfluß auf die Eiweißverdauung, sondern er unterstützt nach vielen Beobachtungen auch die übrigen Fermente des Pankreassaftes. Es scheint ihm überhaupt eine ganz ähnliche Bedeutung zuzukommen, wie der Galle.

Wir haben bei der Besprechung der Magensekretion gesehen, daß die Menge und die Zusammensetzung des Magensaftes von mannigfachen äußeren Einflüssen abhängig sind, und daß vor allem auch psychische Einwirkungen eine bedeutsame Rolle spielen. Es fragt sich nun, ob auch die Sekretion des Pankreassaftes in ähnlicher Weise reguliert wird. Zunächst geben die folgenden Beobachtungen einige Anhaltspunkte. Beim Pflanzenfresser, bei dem die Verdauung eine sozusagen ununterbrochene ist, ist auch die Sekretion des Pankreassaftes eine fortwährende. Beim Fleischfresser hingegen läßt sich ohne weiteres ein Zusammenhang mit der Nahrungszufuhr und der nachfolgenden Verdauung nachweisen.

Pawlow lenkte zunächst die Aufmerksamkeit auf den folgenden Versuch. Wird einem Hunde, aus dessen Pankreasfistel in der Minute einige wenige Tropfen Pankreassaft ausfließen, 0·5%ige Salzsäure in den Magen gebracht, so nimmt die Sekretion der Pankreasdrüse nach wenigen Minuten zu. Bringt man statt der Säure z. B. Kalkwasser in den Magen, so wird die Sekretion im Gegenteil gehemmt. Die Salzsäure an und für sich wirkt nicht spezifisch auf die Tätigkeit der Pankreasdrüse, auch Phosphorsäure, Milchsäure, Zitronensäure und Essigsäure haben dieselbe Wirkung. Die Konzentration der Säure ist von großem Einfluß, wie der folgende Versuch zeigt[1]):

In den Magen wurden 250 cm^3 Salzsäure der folgenden Konzentration eingegossen:

	0·5%	0·1%	0·05%
In einer Stunde wurden folgende Mengen von Pankreassaft in Kubikzentimetern abgesondert	70·8	—	—
	79·5	25·7	—
	82·5	26·8	20·5
	89·4	32·5	—

Die Pankreasdrüse reagiert außerordentlich prompt auf Säure, und zwar schon auf Konzentrationen, die dem Geschmack nur als ganz schwach sauer erscheinen. Andere Reizmittel, wie Pfeffer und Senf, haben keinen Einfluß. Die Säure ist somit als ganz spezifischer Erreger der Tätigkeit

[1]) *J. P. Pawlow:* Vorlesungen etc. l. c. S. 150.

der Pankreasdrüse aufzufassen. Selbstverständlich wirkt der Magensaft als solcher genau gleich wie die Salzsäure in entsprechender Konzentration. Von größter praktischer Wichtigkeit ist der folgende Versuch. Wird einem Tiere, das sich inmitten der Verdauung befindet und reichlich Pankreassaft absondert, Soda oder Kalkwasser in den Magen eingeführt, so tritt rasch eine Hemmung der Sekretion der Pankreasdrüse ein.

Wir haben hier ein weiteres Glied in der Kette der Abhängigkeit der Funktionen des einen Organes von denen eines anderen. Die Pankreasdrüse richtet sich in ihrer Tätigkeit nach derjenigen des Magens, und zwar ist sie speziell von dessen Säureproduktion abhängig. Es fragt sich, in welcher Weise die Salzsäure des Magens die Erregung der Pankreasdrüse vermittelt. Es sind zwei Möglichkeiten vorhanden. Einmal kann die Säure die peripheren Endapparate der zentripetalen Nerven der Schleimhaut reizen, oder aber sie wirkt auf das Zentrum der sekretorischen Zellen des Pankreas oder auch unmittelbar auf die Zellen selbst ein, nachdem sie in das Blut aufgenommen worden ist. Die letztere Wirkungsweise ist aus verschiedenen Gründen unwahrscheinlich. *Pawlow* weist namentlich darauf hin, daß die Säure bei ihrer Aufnahme ins Blut nur eine indirekte Wirkung in der Art entfalten könnte, daß sie die Alkaleszenz des Blutes herabsetzt. Nun ist aber normalerweise die Blutalkaleszenz durch die Produktion der Salzsäure im Gegenteil erhöht und würde selbst durch eine Rückresorption von Salzsäure immer noch gegenüber der Periode vor der Verdauung eine größere sein. Der direkte Versuch bestätigte diese Annahme, denn es gelang einesteils nicht, die Sekretion der Pankreasdrüse durch Einführung von Salzsäure ins Rektum anzuregen, andrerseits blieb die Salzsäure auch dann wirkungslos, wenn ihr der Zutritt aus dem Magen zum Darme verwehrt wurde.[1])

Wie soll man sich nun die Wirkung der Salzsäure vorstellen? *Pawlow* macht auf folgende Punkte aufmerksam. Das Trypsin wirkt am besten bei alkalischer Reaktion und auch bei neutraler, ja selbst in ganz schwach saurer Reaktion ist es noch wirksam. Sobald jedoch der Säuregehalt ein irgendwie erheblicher ist, wird die Wirkung des Trypsins aufgehoben. Nun enthält der Pankreassaft stets reichliche Mengen Alkali, durch das die Säure des Chymus abgestumpft werden kann. Je mehr Säure der Magen produziert und je mehr Säure damit auch mit dem Speisebrei in den Darm übertritt, um so mehr Alkali ist natürlich auch nötig, um das Trypsin vor der schädigenden Wirkung der Säure zu schützen. Dadurch, daß die Pankreassaftproduktion von der Salzsäureproduktion des Magens abhängig ist, sind die Bedingungen zu einem Ausgleich geschaffen. Wäre die Menge des sezernierten Pankreassaftes unabhängig von der Säuremenge des Chymus, dann würde nicht nur oft der Fall eintreten, daß das Trypsin seine Wirkung nicht entfalten könnte, sondern es würde gleichzeitig das

---

[1]) *L. Popielski:* Über die sekretionshemmenden Nerven der Bauchspeicheldrüse. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1896 und: Über sekretorische Hemmungsnerven des Pankreas. Zentralbl. f. Physiol. **10**. 405. 1896. — Über das periphere reflektorische Nervenzentrum des Pankreas. *Pflügers* Archiv. **86**. 215. 1901. — Über die reflektorische Tätigkeit des Pankreas. Zentralbl. f. Physiol. **16**. 43. 1903.

Pepsin, dessen Tätigkeit im Darm unter normalen Verhältnissen eben durch die Abstumpfung der zu seiner Wirkung notwendigen Säure aufgehoben wird, weiterhin seinen Einfluß entfalten. Die ganze Einrichtung kann auch als Kreislauf des Kochsalzes aufgefaßt werden, und zwar wie folgt. Die Magendrüsen bereiten die Salzsäure aus dem Kochsalz des Blutes. Mit der Abspaltung der Salzsäure muß die Alkaleszenz des Blutes ansteigen. Dieses Plus an Alkali gibt das Blut an die Zellen der Pankreasdrüse ab, die dieses zur Bereitung des Pankreassaftes verwenden. Mit dem Pankreassaft strömt das Alkali hauptsächlich als Natriumkarbonat dem Darme zu und stößt hier auf die Salzsäure des Magens. Es bildet sich wiederum Kochsalz, das von neuem in den Kreislauf eintreten kann. Gleichzeitig erzielt der Organismus mit dieser Einrichtung, daß die Alkaleszenz des Blutes nur in ganz engen Grenzen schwankt. Wir dürfen uns jedoch diesen ganzen Vorgang durchaus nicht in der einfachen Form vorstellen, daß die nach der Salzsäurebildung momentan gesteigerte Alkaleszenz die Zellen der Pankreasdrüse direkt zur Tätigkeit anregt. So plausibel eine solche Vorstellung auch auf den ersten Blick ist, so verträgt sie sich doch nicht mit den Ergebnissen der Experimentalforschung. Es dürfte bei so direkten Beziehungen die Säure selbst als solche keinen Einfluß auf die Tätigkeit der Pankreasdrüse haben. Nun regt jedoch auch von außen in den Magen eingebrachte Säure die Pankreassaftproduktion an. In diesem Falle wird dem Blute Alkali entzogen und die Alkaleszenz herabgesetzt, indem hier die Alkalibildung im Blute wegfällt. Wir können somit den erwähnten Kreislauf des Kochsalzes wohl als eine sehr zweckmäßige Einrichtung bezeichnen, die jedoch mit der Wirkung der Säure auf die Funktion der Pankreasdrüse in keinen direkten Beziehungen steht. Wir müssen vielmehr an einen von der Darmschleimhaut aus durch die Säure hervorgerufenen Vorgang denken.

Wir werden bald auf eine Beobachtung von der weittragendsten Bedeutung von *Bayliss* und *Starling* zurückkommen, die geeignet ist, Licht in das Wesen der Salzsäurewirkung zu bringen.

Es ist von großem Interesse, daß der Pankreassaft in seiner Zusammensetzung sich dem Säuregehalt des Speisebreis anpaßt, denn, wie *Walther*[1]) gezeigt hat, steht der Gehalt des Pankreassaftes an organischen Bestandteilen im Zusammenhang mit der Säuremenge. Der durch Säure hervorgerufene Saft enthält wenig organische Substanz und besitzt eine hohe Alkaleszenz. Auch hier treffen wir wieder auf dieselbe Erscheinung, wie bei der Sekretion des Magen- und Darmsaftes. Auch die Bildung des Pankreassaftes ist nicht einheitlich. Man darf sich nicht vorstellen, daß die Zellen der Pankreasdrüse stets ein und dasselbe Sekret liefern. Bald ist der Pankreassaft reich an Fermenten, bald an Alkali usw. Einstweilen läßt sich nicht entscheiden, ob die einzelne Drüsenzelle auf verschiedene Reize verschieden antwortet, oder aber, ob die Pankreasdrüse für die Produktion

[1]) *A. Walther:* Die sekretorische Arbeit der Bauchspeicheldrüse. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1896.

der einzelnen Bestandteile des Pankreassaftes besondere Zellen mit ganz bestimmten Funktionen besitzt. Der Umstand, daß auch der durch Säure hervorgerufene, sehr viel Alkali enthaltende Saft unter allen Umständen Fermente enthält, macht es wahrscheinlich, daß die einzelne Drüsenzelle für sich ihre Arbeit je nach dem Reiz, der sie trifft, einrichtet, und daß wir kaum zwischen fermentliefernden Zellen und solchen, die nur Salze abgeben, unterscheiden dürfen.

Jedenfalls treffen wir bei der Betrachtung der Verdauungsarbeit beständig auf eine äußerst feine Regulation der Zellarbeit. Sie vollzieht sich auf keinen Fall stets in derselben Richtung, sondern sie ist den gegebenen Verhältnissen angepaßt. Die Betrachtung der Funktion der Drüsenzellen eröffnet uns weite Ausblicke auf die Tätigkeit der Zellen der tierischen Gewebe überhaupt. Sie läßt uns ahnen, daß auch die einzelnen Körperzellen, deren Verhalten im einzelnen wir nicht zu verfolgen imstande sind, in weitgehendem Maße in ihren Funktionen voneinander abhängig sind. Sie werden sich ganz ebenso wie die Drüsenzellen in ihrer Arbeit nach den gegebenen Verhältnissen richten. Allerdings ist es sehr wohl möglich, ja sogar recht wahrscheinlich, daß diejenigen Körperzellen, welche mit dem Darme in keiner direkten Beziehung stehen, einen viel gleichmäßigeren Ablauf ihrer Funktionen und ihrer Arbeit überhaupt besitzen als die beständig unter wechselnde Bedingungen gestellten Zellen des Darmes und seiner Anhangsdrüsen. Der Darm bildet eine feste Barriere zwischen den verschiedenartigen Verbindungen der Nahrung und der gleichmäßigen, durch die ganze Entwicklung der betreffenden Tierspezies festgelegten Beschaffenheit der Blut- und Gewebsbausteine. Die abbauende Tätigkeit der Verdauungsfermente und die im Darm sich vollziehende Synthese ermöglicht den Körperzellen, in bestimmten Grenzen stets unter denselben Bedingungen zu arbeiten. Immerhin wird die bald in diesem Organ, bald in jenem eintretende stärkere Inanspruchnahme bestimmter Funktionen gleichfalls die Zellarbeit für diese Zeit in ganz spezifischer Weise beeinflussen können.

Die Tätigkeit der Pankreasdrüse ist nicht allein von dem Säuregehalt des in das Duodenum gelangenden Speisebreies abhängig. Es hat sich gezeigt, daß auch das Fett von Einfluß ist. Dieses hemmt, wie wir gesehen haben, die Magensaftabsonderung. Es kann somit nicht indirekt durch erhöhte Säureproduktion die Sekretion des Pankreassaftes anregen, wie dies z. B. beim Fleisch der Fall ist. Dieses bewirkt eine starke Salzsäureproduktion im Magen und beeinflußt durch diese, aber indirekt, die Tätigkeit der Pankreasdrüse. Das Fett wirkt jedoch ganz direkt als Erreger der Pankreassaftbildung.[1]) Es läßt sich dies sehr hübsch an einem Hunde zeigen, der eine Magen- und eine Pankreasfistel besitzt. Läßt man in den Magen, nachdem man solange zugewartet hat, bis er seine Sekretion ziemlich

[1]) *N. Damaskin:* Der Einfluß des Fettes auf die Absonderung des Pankreassaftes. Verhandl. der Gesellsch. russ. Ärzte zu St. Petersburg. 1896.

eingestellt hat, Öl einfließen, so bleibt die Reaktion des spärlich sezernierten Magenschleimes alkalisch. Zugleich tritt im Gegensatz zu früher eine lebhafte Absonderung von Pankreassaft ein. Es ist fraglich, ob das Fett, resp. die aus diesem hervorgehenden Seifen denselben Angriffspunkt haben, wie die Salzsäure.[1])

Sehr schwierig war die Frage zu entscheiden, ob die Sekretion der Pankreasdrüse durch dieselben chemischen Stoffe erregt wird, wie die der Magendrüsen. Sie konnte nur einwandfrei beantwortet werden, wenn gleichzeitig die Säurewirkung des Magens ausgeschlossen wurde. Es ergab sich, daß unter diesen Bedingungen Wasser als direkter Erreger der Innervationsapparate der Pankreasdrüse zu betrachten ist. Die Extraktivstoffe des Fleisches bewirkten keine Steigerung der Pankreassaftabsonderung. In neuester Zeit ist auch der Einfluß des Alkohols auf die Sekretion der Pankreasdrüse geprüft worden.[2]) Es ergab sich, daß die Absonderung des Pankreassaftes zwar vermehrt wird, daß dagegen seine Verdauungsfähigkeit abnimmt. Der Alkohol scheint auch direkt auf die einzelnen Fermente resp. ihre Vorstufen einzuwirken. Setzt man nämlich Alkohol zu Pankreassaft hinzu, so nimmt die eiweiß- und stärkeverdauende Wirkung rasch ab, während das fettspaltende Ferment umgekehrt günstig beeinflußt wird.

Von der größten Bedeutung war die Feststellung, daß auch das psychische Moment bei der Arbeit der Pankreasdrüse eine Rolle spielt. Wir müssen hier einfügen, daß der Vagus auch für diese sekretorische Nerven enthält. Außerdem soll der N. splanchnicus solche dem Pankreas zuführen. Es war recht schwer ein sicheres Urteil darüber zu gewinnen, ob die Sekretion der Pankreasdrüse, z. B. durch eine Scheinfütterung, angeregt werden kann oder nicht, und zwar aus folgendem Grunde. Wie wir gesehen haben, ist die Sekretion der Magenschleimhaut und ihrer Drüsen in weitgehendem Maße von psychischen Einflüssen abhängig. Eine nachfolgende vermehrte Pankreassaftvermehrung kann natürlich der Folgezustand der vermehrten Säureproduktion der Magendrüsen sein, d. h. also nur indirekt mit der Scheinfütterung zusammenhängen. Nun wissen wir, daß die Magensaftsekretion nicht sofort nach dieser eintritt, sondern erst nach einer Latenzzeit von $4^1/_2$ Minuten. Der Bauchspeichel beginnt dagegen schon 2 bis 3 Minuten nach der Einführung des Erregers, z. B. der Säure, zu fließen. Nun ließ sich zeigen, daß die vermehrte Pankreassaftsekretion schon 2—3 Minuten nach Beginn der Scheinfütterung einsetzte, somit dürfte auch die Pankreasdrüse psychischen Einflüssen zugänglich sein. Es ist von der größten Wichtigkeit, daß die Pankreasdrüse trotz ihrem Abhängigkeitsverhältnisse von anderen Organen und namentlich vom Magen doch andrerseits wieder eine weitgehende Selbständigkeit besitzt, so daß sie

[1]) Vgl. *B. P. Babkine:* L'influence des savons sur la sécrétion du pancréas. Archives des Sciences biol. **11**. Nr. 3. 1905.

[2]) *A. Gizelt:* Über den Einfluß des Alkohols auf die Verdauungsfermente des Pankreassaftes. Zentralblatt f. Physiol. **19**. 769. 1906.

auch bei vollständigem Wegfall der Reizzuleitung vom Magen aus ihre Funktionen weiterführen kann. Die Praxis lehrt uns auch Tag für Tag, daß z. B. auch bei völlig mangelnder Salzsäurebildung im Magen die Verdauung trotzdem nicht aufgehoben ist, sondern sogar in auffallend weiten Grenzen noch eine recht erhebliche zu sein scheint.

Wir müssen noch einer sehr wichtigen Entdeckung gedenken, die wir den englischen Forschern *Bayliss* und *Starling*[1]) verdanken. Sie zeigten, daß man aus der Darmschleimhaut mit einer 4°/₀₀ Salzsäure einen Stoff extrahieren kann, welcher, in die Blutbahn gebracht, die Sekretion des Pankreassaftes steigert. *Bayliss* und *Starling* bezeichnen diese Substanz als **Sekretin**. Sie nehmen an, daß in der Darmschleimhaut nicht dieses selbst, sondern eine Vorstufe, das **Prosekretin**, enthalten ist, das erst unter der Einwirkung der Säure sich in Sekretin umwandelt, d. h. vielleicht aus einer anderen Verbindung abgespalten wird. Man kann sich natürlich auch vorstellen, daß das Prosekretin durch die Säure eine Umlagerung erfährt. Wie hat man sich die Wirkung dieses Sekretins unter normalen Verhältnissen zu denken? Wir müssen an die Beobachtung *Pawlows* erinnern, daß die Salzsäure des Magens die Pankreassekretion anregt. Wir haben bereits ausgeschlossen, daß die Salzsäure direkt oder indirekt durch Beeinflussung der Alkaleszenz des Blutes die Tätigkeit der Zellen der Pankreasdrüse anregt, und es offen gelassen, in welcher Weise man sich die Einwirkung auf die Darmschleimhaut zu denken hat. Die Untersuchungen von *Bayliss* und *Starling* sind vielleicht geeignet, uns eine Erklärung der Rolle der Salzsäure bei der Erregung der Pankreasdrüsenzellen zu geben. Sie wandelt offenbar beständig Prosekretin in Sekretin um. Dieses gelangt in dem Maße, in dem es gebildet wird, zur Resorption und damit in die Blutbahn und wirkt nun auf irgend eine Weise auf die Pankreasdrüse ein. Am wahrscheinlichsten ist es nach manchen Beobachtungen, daß das Sekretin die Blutgefäße der Pankreasdrüse beeinflußt und die Zirkulation erhöht. Damit soll nicht gesagt werden, daß nicht daneben noch eine spezifische Einwirkung auf die Drüsenzellen selbst statthat. Wir möchten auf eine solche schon aus der im Wesentlichen auf die Pankreasdrüse beschränkten Wirkung des Sekretins schließen. Mit der Feststellung dieser Tatsache gewinnt die Salzsäure des Magens eine ganz neue Bedeutung. Zugleich eröffnet uns die Erkenntnis ihrer Wirkung auf die Darmschleimhaut ganz neue Ausblicke auf die weiteren Forschungen der Zellarbeit der Drüsen und der Gewebe überhaupt. Wenn wir auch noch lange nicht die ganze Kette der Vorgänge von der Produktion der Salzsäure an bis zur Sekretion des Pankreassaftes auch nur annähernd kennen, so lassen uns die Befunde *Pawlows* und von *Bayliss* und *Starling* doch hoffen, daß es auf dem von diesen Forschern eingeschlagenen Wege gelingen wird, in nicht allzuferner Zeit ein Glied dieser Kette nach dem andern in bekannte

[1]) *W. M. Bayliss* und *E. H. Starling:* The proteolytic activities of the pancreatic juice. Journal of Physiol. **30**. 61. 1903. — The chemical regulation of the secretory process. Croonian Lecture. Proceedings of the royal Society. **73**. 310. 1904.

Größen umzuprägen. Gewiß sind noch tausend Fragen zu lösen! Wir möchten wissen, was das Prosekretin ist, und in welche Klasse von Verbindungen das Sekretin gehört.[1]) Daß es kein Ferment ist, geht daraus hervor, daß es durch Erhitzen nicht zerstört wird. Der Darm ist somit nicht nur bei der Resorption und der Assimilation der Nahrungsstoffe beteiligt, sondern in ganz hervorragendem Maße an der Verdauung selbst. Der anatomisch-entwicklungsgeschichtlichen Einheit des Darmes mit seinen Drüsen, der Leber und dem Pankreas, entspricht auch in gewissen Grenzen eine physiologische. Die Verdauungsarbeit ist nicht letzteren allein überlassen, auch der Darm hilft in weitgehendster Weise mit.

Umfassen wir alle Beobachtungen über die Arbeit des Magens und des Darmes und seiner Anhangsdrüsen, dann können wir wohl ermessen, an wieviel Stellen die Zusammenarbeit dieser Organe gestört sein kann, und wie mannigfache Störungen der Ausfall einer Funktion zur Folge haben muß. Denken wir uns den einen Fall, daß die Salzsäure des Magens fehlt. Zunächst wird unzweifelhaft die Ausnutzung der Nahrung eine schlechtere sein. Allerdings überbrückt unsere Kochkunst manchen Ausfall. Wären wir auf die von der Natur gebotenen Nahrungsstoffe in ihrem Urzustand angewiesen, dann würde das Fehlen der Salzsäure im Magen gewiß sich viel deutlicher bemerkbar machen. So wird z. B. das Bindegewebe durch Trypsin fast gar nicht angegriffen, während es nach der Einwirkung von Pepsin in salzsaurer Lösung letzterem leicht zugänglich gemacht wird. Die Eiweißkörper gelangen nun im gegebenen Falle in fast unverdautem Zustande in den Darm. Eigentlich müßte jetzt, um die mangelnde Vorarbeit auszugleichen, eine vermehrte Sekretion von Trypsin einsetzen. Nun fehlt die die Pankreassekretion anregende Wirkung der Salzsäure. So zieht eine Störung eine andere nach sich. Natürlich wäre es unrichtig, sich vorzustellen, daß die Sekretion der Pankreasdrüse nun gar nicht angeregt würde. Wir haben ja gesehen, daß sie ein recht selbstständiges Organ ist und auch durch Fettstoffe, durch Wasser und schließlich auch durch psychische Momente beeinflußt werden kann.

Nach der Kenntnis all dieser Beziehungen der verschiedenartigen Funktionen der einzelnen Organe zu einander ist uns mit einem Schlage auch die Bedeutung der therapeutischen Maßnahmen bei Erkrankungen des Magens und Darmkanales — seien sie nun nervöser oder organischer Natur — klar. Nun verstehen wir, daß den sog. Stomachica eine Bedeutung zu-

---

[1]) Wir wollen noch erwähnen, daß in jüngster Zeit *L. Popielski* (Über die physiologische Wirkung und chemische Natur des Sekretins. Zentralblatt f. Physiol. Bd. **19**. 801. 1906) darauf hinweist, daß der Salzsäure sicher auch ein Einfluß in dem Sinne zukommt, daß sie reflektorisch von der Darmschleimhaut aus die Sekretion der Pankreasdrüse anregt. *Popielski* ist ferner der Ansicht, daß das Sekretin in die Gruppe der Peptone gehört. Wir hätten also in diesem Falle eine Einwirkung der Verdauungsprodukte auf die Pankreassaftsekretion vor uns. Wir halten die ganze Frage noch nicht für spruchreif. Es ist ganz selbstverständlich, daß der Befund von *Bayliss* und *Starling* erst dann seinen vollen Wert erhält, wenn es gelingt, das Sekretin zu isolieren und die Wirkung der Salzsäure vollständig klar zu legen.

gesprochen wird, und daß unter Umständen die Zufuhr von Salzsäure direkt geboten ist. Andrerseits wird uns auch klar, wie vorsichtig man mit der Verwendung von Alkalien sein muß. Sie können nicht nur die Magenverdauung unter Umständen herabsetzen, sondern namentlich die Pankreassekretion hemmen. Uns liegt hier vor allem daran, die Bedeutung des Darmes im Haushalte des tierischen Organismus in das richtige Licht zu stellen. Es erscheint uns gar nicht unmöglich, daß eine mangelhafte Funktion des Darmes in irgend einer seiner zahlreichen Verrichtungen in viel weitgehenderem Maße an zahlreichen pathologischen Prozessen beteiligt ist, als wir uns vorzustellen gewohnt sind. Speziell die Erkrankungen des Stoffwechsels sind gewiß nicht in letzter Linie auf eine Anomalie in den verwickelten Prozessen des Darmes zurückzuführen. Im Darm werden die Bruchstücke der Proteïne und der Fette und gewiß vieler anderen Verbindungen wieder zusammengefügt. Eine „mangelhafte" Synthese, ein Aufbau in „falscher" Richtung muß sofort im gesamten Stoffwechsel zum Ausdruck kommen, denn die Zellfermente sind nur auf in ganz bestimmter Richtung aufgebaute Stoffe eingerichtet. Wir wollten dieser Vermutung nur Ausdruck geben, um zu zeigen, welch hohe Bedeutung wir dem Darme im gesamten Stoffwechsel des Organismus zuschreiben.

Wir haben bis jetzt nur den Pankreassaft als solchen betrachtet und mit Ausnahme seines Alkaligehaltes uns noch wenig um die Absonderung seiner einzelnen Fermente gekümmert. Wir haben gesehen, daß das Trypsin und das Steapsin als Zymogen abgesondert werden, während für die Diastase ein Zymogenzustand — wohl mit Unrecht — noch bestritten wird. Die Erkenntnis, daß die genannten Fermente in zwei Zuständen existieren, war für die weitere Forschung von der größten Bedeutung und vor allem war der Befund sehr wichtig, daß das Trypsinzymogen von einem Bestandteil des Darmsaftes, der Enterokinase, aktiviert wird. Bei der Anlegung einer Pankreasfistel wird gewöhnlich die Eintrittsstelle des Hauptausführungsganges in das Duodenum aufgesucht, und nun die Papille mit samt dem sie tragenden Stückchen Darmschleimhaut aus dem Darmrohr herausgeschnitten und in die Bauchwunde eingenäht. Untersucht man nun den aus der Fistel ausfließenden Pankreassaft, dann findet man natürlich stets, daß er aktiv ist. Es rührt dies daher, weil dem Safte stets das Sekret der eingeheilten Darmschleimhaut beigemischt wird. Will man den Pankreassaft inaktiv gewinnen, dann muß dieses Stückchen Darmschleimhaut weggeschnitten und völlig entfernt werden.[1]) Es hat sich nun gezeigt, daß auch dieser Saft außer den Zymogenen unter bestimmten Umständen aktive Fermente enthalten kann. So weiß man, daß nach Einführung von Säuren und von Seifen in den Darm stets ein mehr oder weniger an aktivem Ferment reicher Saft zur Ausscheidung gelangt. Auch bei der Ernährung mit verschiedenen Nahrungsstoffen tritt ein wechselnder Gehalt an Zymogen und

---

[1]) *B. P. Babkin:* Zur Frage der sekretorischen Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse. Berichte d. kaiserl. militärärztl. Akad. zu St. Petersburg. 9. Nr. 2 u. 3. 93. 1904.

damit auch an aktiven Fermenten auf, und zwar richtet er sich nach der Art der Nahrung.[1]) Bei der Fleischfütterung z. B. sind die größten Zymogenmengen beobachtet worden, die geringsten bei der Fütterung mit Milch. Das Brot nimmt eine Mittelstellung ein.

Ehe die Tatsache bekannt war, daß die Pankreasfermente zum größten Teil als Zymogene abgegeben werden, und eine Aktivierung durch den Darmsaft eintritt, glaubte man nachgewiesen zu haben, daß jeder Nahrungsstoff zwar die Produktion aller drei Fermente anregt, daß jedoch das ihn spaltende Ferment in größter Menge vorhanden ist. Wie *Babkin* nachgewiesen hat, ist diese Spezialisierung nicht vorhanden. Die drei Hauptfermente des Pankreassaftes werden unter physiologischen Bedingungen ziemlich parallel abgesondert. Legt man der Beurteilung eines bei einem bestimmten Futter erhaltenen Pankreassaftes die Menge des proteolytischen Fermentes zugrunde, so ergibt sich, daß die Milch den am stärksten verdauenden Saft hervorruft. Die beiden anderen Fermente, die Diastase und das Steapsin, sind ebenfalls in größter Menge vorhanden. Das proteolytische Ferment bleibt während mehrerer Stunden in seiner Wirksamkeit gleich und ebenso die Diastase und das Steapsin. Beim Genuß von Fleisch sinkt die eiweißverdauende Kraft im Laufe der zweiten Stunde nach der Fütterung sehr rasch, um in der dritten und in der folgenden Stunde sich über den Anfangswert weit hinaus zu erheben. Diesem Wechsel folgen Diastase und Steapsin gleichfalls.

Wir wollen auch darauf hinweisen, daß die Saftmengen von der Art der Nahrung abhängen. Die größte Sekretion ruft Brot hervor, dann folgt Fleisch, und an letzter Stelle steht die Milch.

Wir müssen hier erwähnen, daß der Gedanke ausgesprochen worden ist, daß die Milz in Beziehung zur Pankreassekretion steht und vor allem an der Aktivierung des Trypsinzymogens beteiligt ist. Man hatte beobachtet, daß das Extrakt einer während der Verdauung entnommenen Milz die Wirkung des Pankreassaftes verstärkt. *Pawlow* weist darauf hin, daß er nicht feststellen konnte, daß der Saft von Tieren, denen die Milz entfernt war, weniger gut verdaute, als bei Anwesenheit dieses Organes.[2])

Unter normalen Umständen wird im allgemeinen nicht ein einzelner Nahrungsstoff, sondern ein Gemenge derselben seinen Einfluß auf die Bauchspeicheldrüse und auch die Darmsekretion geltend machen. Die Verhältnisse liegen um so verwickelter, weil ja nicht mehr die Nahrungsstoffe als solche, sondern ihre Abbauprodukte zur Wirkung kommen. Einstweilen läßt sich der Einfluß dieses Gemenges der verschiedenartigsten Produkte gar nicht übersehen. Wir können nach den von *Pawlow* und seiner Schule unter einheitlicheren Bedingungen ausgeführten Untersuchungen nur ahnen, daß auch hier mannigfache Anpassungsvorgänge vorliegen werden. Wir

---

[1]) *Boris Babkin:* l. c. Berichte der kaiserl. militärärztl. Akademie zu St. Petersburg. **11**. Nr. 2 u. 3. 93. 1904.

[2]) Vgl. u. a. auch *Oskar Prym:* Milz und Pankreas. *Pflügers* Archiv. **104**. 433. 1904.

haben bereits der Tatsache Erwähnung getan, daß der saure Chymus des Magens sich nicht in ununterbrochenem Strome in das Duodenum ergießt, sondern daß in ganz bestimmten Perioden ein relativ kleiner Teil des ganzen Speisebreies den Magen verläßt. Dieser Teil wird sofort energisch verdaut. Die gebildeten Abbauprodukte gelangen fortlaufend zur Resorption. Man findet selbst bei der reichlichsten Fütterung nie große Massen von Nahrung im Darm, sondern stets nur eine beschränkte Menge von Chymus. Die Ausnutzung der Speisen ist, wie wir später sehen werden, sehr von der Art der Nahrung abhängig. Natürlich kommt auch der Zustand des Darmes in Betracht. Bei gesteigerter Peristaltik kann die Resorption stark herabgesetzt sein. Die unresorbierten Teile bilden schließlich mit den Sekreten der Galle, der Pankreasdrüse, der Darmschleimhaut und ihrer Drüsen und abgestoßenen Epithelien und vor allem auch mit Darmbakterien zusammen den Kot. Die Resorption verteilt sich auf den ganzen Dünndarm, ist aber unzweifelhaft im Jejunum am ergiebigsten. Wir müssen hier des schon wiederholt erwähnten Erepsins Erwähnung tun, dem von seinem Entdecker *O. Cohnheim* die Aufgabe zugeschrieben wird, der Einwirkung des Trypsins entgangene Albumosen und Peptone gewissermaßen abzufassen und zu zerlegen.

Der Chymus wird durch die Darmperistaltik weitergeschoben. Die Bewegungen des Darmes werden vom zentralen Nervensystem aus reguliert. Die Innervation besorgt teils der Vagus, teils der Splanchnicus. Letzterer soll hemmende Fasern führen. Übrigens sind die Innervationsverhältnisse des Darmes durchaus noch nicht aufgeklärt.

Wir müssen uns jetzt der Resorption der Verdauungsprodukte zuwenden. Wir begeben uns nur sehr zögernd an diese Aufgabe, denn wir müssen gleich gestehen, daß wir nicht imstande sind, eine umfassende Erklärung des Wesens der Resorption zu geben. Wir können wohl anführen, daß zweifelsohne physikalische Kräfte wirksam sind, daß z. B. die Osmose eine Rolle spielt und gewiß auch die schon erwähnten Beobachtungen *Overtons* über die Lipoidlöslichkeit in Betracht kommen, und ebenso zweifeln wir nicht, daß die Oberflächenspannung im Sinne *Traubes*[1])

[1]) Es wäre uns ein Leichtes, namentlich an Hand der trefflichen Zusammenstellung von *H. J. Hamburger* (Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften. Wiesbaden. J. F. Bergmann. 1902. S. 166 ff. Bd. II), die verschiedenen Ansichten über die Resorption im Darm wiederzugeben. Es wäre dagegen schwer, ohne die Gesetze und Ergebnisse der physikalischen Chemie eingehend zu berühren, ein klares Bild der einzelnen Anschauungen auf diesem engen Raume zu geben. Wir verweisen deshalb auf das genannte Werk *Hamburgers* und lenken die Aufmerksamkeit noch speziell auf die folgenden Arbeiten: *Rudolf Hoeber:* Über Resorption im Darm. *Pflügers* Archiv. **70**. 624. 1898; ebenda **74**. 246. 1899; ebenda **86**. 199. 1901; ebenda **94**. 337. 1903. — *O. Cohnheim:* Über die Dünndarmresorption. Zeitschr. f. Biol. **36**. 129. 1897. Über die Resorption im Dünndarm und der Bauchhöhle. Ebenda. **38**. S. 443. 1899 und **39**. 167. 1900. — Vgl. auch *Otto Cohnheim:* Versuche über Resorption, Verdauung und Stoffwechsel von Echinodermen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **33**. 9. 1901. Weitere Mitteilungen über Eiweißresorption. Versuche an Octopoden. Ebenda. **35**. 396. 1902. Der Mechanismus der Darmresorption bei den Octopoden. Ebenda. **35**. 416. 1902. — Vgl. auch *J. Traube:* Theorie der Osmose und Narkose. *Pflügers* Archiv. **105**. 541. 1904 und: Der

zu berücksichtigen ist. Wir sind uns andrerseits auch wohl bewußt, daß keine der versuchten Erklärungen der Resorption für sich den ganzen komplizierten Prozeß unserem Verständnis näher gebracht hat. Sobald ein einzelner Vorgang auf die gesamte Resorption übertragen wird, erhalten wir sofort den Eindruck des Gezwungenen. Wir sind außerstande, den Begriff der spezifischen Zellarbeit bei der Erklärung der Resorption zu umgehen. Wir können uns wohl denken, daß auch eine interepitheliale Resorption stattfindet, die wahrscheinlich rein physikalisch sich erklären läßt. Der größte Teil der Verdauungsprodukte wird jedoch von den Zellen selbst aufgenommen, und diese verhalten sich unzweifelhaft aktiv. Wir können uns nicht vorstellen, daß z. B. die Aminosäuren und Peptide verschiedenen Grades, alles Abbauprodukte der Proteïne, nach rein physikalischen Gesetzen ohne aktive Mitbeteiligung der Zellen selbst, diese durchwandern. Wir dürfen nicht vergessen, daß der Resorption sofort die Synthese folgt, d. h. mit anderen Worten, die Zellarbeit setzt sofort ein, und zwar, wie die in recht engen Grenzen konstante Zusammensetzung des Serums zeigt, in ganz bestimmter Richtung. Wir haben keinen Grund anzunehmen, daß in den Epithelien des Darmes und den Zellen dieses Organes überhaupt uns unbekannte Kräfte wirksam sind. Wir würden uns mit einer solchen Annahme unzweifelhaft eine Schranke ziehen, für deren Aufrichtung nach den beständigen Fortschritten der Wissenschaft kein Grund vorliegt. Wenn uns auch vorläufig eine genauere Einsicht in das Wesen der Resorption versagt ist, so dringen wir doch fortgesetzt in unserer Erkenntnis der Zellarbeit vor. Die Resorption aus dem Darm ist schließlich kein komplizierterer Prozeß als die Bildung eines Sekretes. Hier entnimmt die Zelle die einzelnen Stoffe dem Blute, dort dem Verdauungsgemisch. Wie die Drüsenzelle eine Auswahl trifft, so werden auch die Darmzellen eine Auslese halten. Wir haben bei der Besprechung der Fermentwirkung deren Spezifizität hervorgehoben und betont, daß diese in der besonderen Struktur des Fermentmoleküls begründet ist. Wir können diese Betrachtungsweise auch auf die Zellen selbst anwenden und uns gleichfalls vorstellen, daß sie in ihrem ganzen Aufbau spezifisch sind und gleichfalls nur bestimmte Atomgruppierungen in sich aufnehmen können. Ja, man kann den Gedanken nicht ohne weiteres von der Hand weisen, daß die Zellen des Darmes aus den aufgenommenen Nahrungsstoffen gewissermaßen ein Sekret bilden, das sie jenseits des Darmes weitergeben. Wie die Drüsenzellen dem Blute das Rohmaterial zur Bildung ihrer ganz spezifischen Sekrete entnehmen und dieses in kürzester Zeit niederreißen und wieder aufbauen, so können wir uns vorstellen, daß die Darmzellen ihre Arbeit in ganz ähnlicher Weise vollziehen und so in ihrer Gesamtheit dem Blute ein in ziemlich

---

Oberflächendruck und seine Bedeutung im Organismus. Ebenda. **105**. 559. 1904. — Es sei auch hingewiesen auf *Martin Heidenhain:* Die allgemeine Ableitung der Oberflächenkräfte und die Anwendung der Theorie der Oberflächenspannung auf die Selbstordnung sich berührender Furchungszellen. Anatomische Hefte, herausgegeben von *Fr. Merkel* und *Bonnet:* Heft 79/80. **26**. Bd. H. 2/3. 1904.

engen Grenzen einheitliches Material überliefern. Manche Schlacken und manche sonstige Produkte schlagen den Lymphweg ein und gelangen zunächst nach den Mesenterialdrüsen, um hier festgehalten und ganz allmählich dem weiteren Stoffwechsel übergeben zu werden.

Es wäre, wie schon erwähnt, verkehrt, zur Erklärung der Resorption auf unbekannte Kräfte zurückzugreifen, nur weil uns momentan eine Einsicht in diese Prozesse fehlt. Es ist nicht ohne Interesse, an dieser Stelle an ein Beispiel zu erinnern, das auf den ersten Blick in besonders frappanter Weise an eine geradezu bewußte Handlung einer Einzelzelle zu erinnern scheint und doch höchstwahrscheinlich sich in einfacher Weise erklären läßt. Wir meinen die Beobachtung von *Cienkowski*.[1]) Er verfolgte die Nahrungsaufnahme der Vampyrella Spirogyrae. Sie stellt eine mikroskopisch kleine, nackte, rötlich gefärbte Zelle dar. Dieses einfache Wesen, in dem nicht einmal ein Kern nachgewiesen ist, sucht sich unter allen Algen, die ihm zur Ernährung zur Verfügung stehen, stets nur eine ganz bestimmte aus und läßt alle anderen Arten unberührt. Hat sie die ihr passende Spirogyraart gefunden, dann setzt sie sich an der Zellwand fest, löst diese auf und saugt den Zellinhalt aus. Nach unseren Kenntnissen über Fermentwirkung erscheint uns die Tatsache, daß diese Vampyrellaart nur eine spezielle Alge als Futter brauchen kann, nicht so befremdend. Sie löst doch bestimmt die Zellwand ihrer Futteralge durch Fermentwirkung auf. Ihre Fermente sind offenbar auf die Zusammensetzung dieser einen Alge eingestellt und nur auf diese. Wir führen dieses Beispiel gerade an dieser Stelle an, um zu zeigen, wie wir den Begriff der aktiven Stoffaufnahme durch die Zelle gefaßt sehen möchten. Es soll nur angedeutet werden, daß die Zelle entsprechend ihrem Aufbau in Betracht kommt und offenbar chemische Prozesse eine große Rolle spielen. Es soll in keinem Falle der Anschein erweckt werden, als ob wir auf unbekannte Kräfte zurückgreifen wollten. Selbstverständlich muß man sich vollständig klar darüber bleiben, bis zu welcher Grenze wir mit unserem Tatsachenmaterial hinanreichen, und wo die Spekulation beginnt. Daß wir in Wirklichkeit von einer Einsicht in die Zellarbeit noch weit entfernt sind, ist gar nicht zu bestreiten. So lange wir in den Aufbau der Eiweißkörper selbst und vor allem in den der Fermente nicht einen ganz klaren Einblick haben, erwarten wir vorläufig auch kein weiteres Vordringen in die zahlreichen Rätsel, die uns die Zelle darbietet.

Die Resorption der einzelnen Nahrungsstoffe und ihr weiteres Schicksal in den Geweben und ihre schließliche Verbrennung haben wir bereits eingehend besprochen und wenden uns nun noch zu einer weiteren Funktion des Darmes, zur Bildung der Exkremente und ihrer Entfernung aus dem Organismus. Wir haben bereits hervorgehoben, daß ihre Menge je nach der Nahrung schwankt. Die Farbe des Kotes ist ebenfalls eine verschiedene.

---

[1]) *L. Cienkowski:* Beiträge zur Kenntnis der Monaden. Archiv f. mikroskop. Anatomie. **1.** 203 1865. Zitiert nach *G. v. Bunge:* Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Bd. II. S. 4. 1901.

Bei reichlicher Fleischkost finden wir dunkel bis schwarz gefärbte Scyballa, bei reichlichem Genuß von Brot mehr hellgefärbte. An der Farbe der Fäzes sind die Gallenfarbstoffe wesentlich beteiligt, meist jedoch nicht sie selbst, sondern deren Umwandlungsprodukt, das Sterkobilin. Neben den unverdaulichen Resten und den Sekreten des Darmes und seiner Anhangsdrüsen finden sich auch verdauliche Stoffe, deren Aufnahme aus irgend einem Grunde nicht erfolgt ist. Wir treffen auch Produkte der Fäulnis, wie Skatol, Indol, ferner Purinbasen, Kalk- und Magnesiaseifen und sonstige Produkte. Ferner enthalten die Fäces stets anorganische Salze, sei es, daß sie nicht zur Resorption kamen, sei es, daß sie durch den Darm zur Ausscheidung gelangt sind.

Die Bildung des Kotes erfolgt im Dickdarm. Hier werden die noch nicht resorbierten Nahrungsstoffe aufgenommen und durch Wasseraufnahme eine Eindickung der Kotmassen bewirkt. Ohne Zweifel setzen namentlich bei Pflanzenfressern die Fermente im Dickdarm ihre Tätigkeit noch fort und machen dem Organismus noch viele unverdaute Nahrungsstoffe nutzbar. Beim Fleischfresser spielt wohl die Verdauung im Dickdarm gar keine Rolle.

Wir wären damit am Ende der Funktionen des gesamten Darmes und seiner Anhangsdrüsen angelangt. Wir sind uns wohl bewußt, daß wir noch weit davon entfernt sind, ein klares Bild der gesamten Verdauungsarbeit zu entwerfen. Wir kennen erst einige Phasen etwas eingehender. Es sind jedoch andrerseits gerade auf diesem Gebiete so manche neue Gesichtspunkte und neue Fragestellungen durch die erwähnten Untersuchungen von *Pawlow* und seiner Schule und von *Bayliss* und *Starling* aufgetaucht, daß wir nicht daran zweifeln, daß die da und dort ermittelten Befunde in nicht allzu ferner Zeit zu einem organischen Ganzen verschmolzen sein werden und dem noch unermeßlich großen Gebiet des Unbekannten mehr und mehr Boden abgerungen wird.

Vorlesung XXIII.

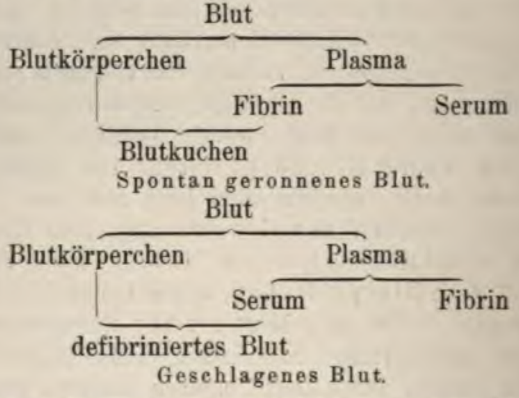
Das Blut.

Gerinnung. Zusammensetzung.

Die Vermittlung im gesamten Stoffwechsel übernimmt das Blut. Dieses führt teils direkt vom Darm weg, teils indirekt durch die Lymphbahnen die dem Körper angepaßten Nahrungsstoffe jeder einzelnen Zelle zu. Auch der für den Haushalt der Zellen so unentbehrliche Sauerstoff schlägt denselben Weg ein. Andrerseits geben die Zellen die Produkte ihrer Tätigkeit, seien es die Reste der mannigfaltigen Verbrennungsprozesse, seien es Sekretionsprodukte, die im gesamten Stoffwechsel noch eine wichtige Rolle zu spielen haben, an das Blut ab. Aus allem geht hervor, welch dominierende Stellung dem Blute im gesamten Haushalte des tierischen Organismus zukommt. Es bildet im Gegensatz zu den übrigen Geweben eine Flüssigkeit, die in Gefäßen fortwährend durch die Herztätigkeit fortbewegt wird. Das Blut enthält beständig zahlreiche Zellen, vor allem rote und weiße Blutkörperchen. Die wichtige Rolle der ersteren beim Gasaustausch zwischen dem Blut und den Lungen einerseits und umgekehrt zwischen den Geweben und dem Blut andrerseits haben wir bereits ausführlich besprochen. Neben diesen Formelementen finden sich im Blut noch Blutplättchen, deren Bedeutung bis jetzt noch nicht in befriedigender Weise aufgeklärt ist. Die Zellelemente des Blutes finden sich in einer eiweißreichen Flüssigkeit, dem Plasma, suspendiert. Sie lassen sich von diesem durch Zentrifugieren trennen. Man erhält dann über den abgesetzten Blutkörperchen das klare, gelb gefärbte Plasma. Diese Scheidung in Formelemente und in Plasma läßt sich jedoch nur unter ganz bestimmten Bedingungen ausführen. Läßt man nämlich das aus irgend einem Blutgefäß — meist der Carotis — entnommene Blut einfach stehen, dann bemerkt man bald eine eigenartige Umwandlung. Es setzt sich nämlich am Boden des Gefäßes, in dem es aufbewahrt wird, ein festes Gerinnsel ab, das die Blutkörperchen in sich einschließt. Über dieser Blutkuchen genannten Masse steht eine klare Flüssigkeit, die mit dem Plasma große Ähnlichkeit hat, sich jedoch von diesem, wie wir gleich

sehen werden, sehr wesentlich unterscheidet. Diese durch Kontraktion des Blutkuchens sich nachträglich noch bedeutend vermehrende Flüssigkeit wird Serum genannt. Überläßt man das Blut nicht einfach sich selbst, sondern wird es sofort nach der Entnahme aus dem Tierkörper mit einem am besten etwas rauhen Holz- oder Glasstabe gerührt, so scheidet sich sehr bald an diesem ein Gerinnsel — Fibrin genannt — aus. Die Blutkörperchen bleiben nun zum weitaus größten Teil im Serum suspendiert. Man nennt diese Mischung von Serum und Blutkörperchen defibriniertes Blut. Der Unterschied zwischen dem ersten und diesem Versuche besteht einfach darin, daß bei der spontanen Gerinnung das Fibrin die Blutkörperchen in seinen Maschen festhält und nur das Serum auspreßt, während wir bei der nach dem „Schlagen" des Blutes eintretenden Gerinnung das Fibrin von den Blutkörperchen getrennt erhalten.

Uns interessiert hier in erster Linie die Frage, worin die Verschiedenheit zwischen Plasma und Serum besteht. Während wir im normalen Blute, so wie es in unseren Gefäßen zirkuliert, im Wesentlichen nur zwei Bestandteile, das Plasma und die Blutkörperchen, unterscheiden können, enthält das geronnene oder geschlagene deren drei, nämlich Blutkörperchen, Serum und Fibrin. In beiden Zuständen des Blutes finden wir Blutkörperchen. Sie bleiben, wenigstens was die roten Blutkörperchen anbetrifft, soweit unsere Kenntnisse reichen, bei der Gerinnung des Blutes unverändert. Das Plasma hingegen zerfällt in zwei Teile, in Serum und in Fibrin. Das folgende Schema gibt uns diese Verhältnisse wieder:



Spontan geronnenes Blut.

Geschlagenes Blut.

Das Fibrin entstammt unzweifelhaft dem Plasma. Es könnte in diesem als solches vorgebildet sein und unter normalen Verhältnissen, das heißt beim Verweilen des Blutes in den Blutgefäßen sich in Lösung befinden und nur unter bestimmten Bedingungen zur Ausfällung kommen. Andrerseits ist es natürlich auch denkbar, daß das Fibrin als solches dem Blute überhaupt nicht angehört, sondern in einer Vorstufe in diesem, d. h. dem Plasma enthalten ist. Eingehende Untersuchungen zeigten bald, daß die letztere Ansicht die richtige ist. Es ist klar, daß das seltsame und auffallende Phänomen der Blutgerinnung seit den ältesten Zeiten die Auf-

merksamkeit der verschiedensten Forscher auf sich lenkte, besitzt doch der tierische Organismus in diesem Vorgang ein Schutzmittel von der größten Bedeutung, um bei Verletzungen den Blutverlust zu beschränken und die Blutung schließlich zum Stillstand zu bringen.

Die ersten eingehenden und systematischen Untersuchungen, auf denen das ganze Gebäude der Lehre von der Blutgerinnung ruht, verdanken wir vor allem den beiden Forschern *Buchanan*[1]) und *Alexander Schmidt.*[2]) Beide haben unabhängig voneinander die wesentlichsten Punkte der Blutgerinnung aufgeklärt. *Buchanan* macht die wichtige Beobachtung, daß Hydrocelenflüssigkeit, welche an und für sich nicht gerann, dies sofort tat, wenn er dieser etwas Blutserum oder ein Blutgerinnsel zufügte. Nun gerinnt ja Blutserum selbst auch nicht, es ist ja beim Gerinnungsvorgang entstanden. Somit war aus der Vereinigung zweier an und für sich nicht gerinnender Substanzen eine Gerinnung hervorgegangen. *Buchanan* schloß aus diesem Verhalten mit Recht, daß zur Blutgerinnung mindestens zwei Substanzen nötig sind. Die eine sprach er als das an und für sich unveränderliche flüssige Fibrin an. Die zweite, deren Herkunft aus den weißen Blutkörperchen er schon recht wahrscheinlich machte, sollte auf dieses Fibrin einwirken und es in eine unlösliche Form überführen. Das „lösliche" Fibrin suchte bereits *Denis*[3]) zu isolieren, indem er Blut in $^1/_6$ Volumen gesättigter Natriumsulfatlösung auffing und dadurch dessen Gerinnung verhinderte. Nun ließ er die Blutkörperchen absitzen und fällte aus dem abgeheberten Plasma durch Sättigung mit Kochsalz einen Eiweißkörper, der sich in Wasser löste, jedoch nach kurzer Zeit gerann. Diese Substanz, welche wir als eine Vorstufe des Fibrins auffassen können, wollen wir im folgenden mit dem Namen Fibrinogen bezeichnen. Daß zur Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin eine zweite Substanz notwendig ist, hat, wie erwähnt, schon *Buchanan* sehr wahrscheinlich gemacht. Es ist das große Verdienst von

---

[1]) *Buchanan:* On the coagulation of the blood and other fibrinferous liquids. 1845. Proceed. of the Philosoph. Soc. of Glasgow. **2.** 1844—48.

[2]) *Alexander Schmidt:* Über den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung. Archiv f. Anat. u. Physiol. **1861.** — Weiteres über den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung. Ebenda. **1862.** — Neue Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung. *Pflügers* Archiv. **6.** 445. 1872. — Beziehungen des Faserstoffes zu den farblosen und roten Blutkörperchen. Ebenda. **9.** 354. 1874. — Über die Beziehungen der Faserstoffgerinnung zu den körperlichen Elementen des Blutes. Ebenda. **11.** 291 u. 515. 1875; vgl. ferner: Ebenda. **13.** 103. 1876. — Es sei im übrigen auf die treffliche, systematisch geordnete Literaturübersicht und auch Darstellung der Chemie der Blutgerinnung von *P. Morawitz* (Die Chemie der Blutgerinnung. Ergebnisse der Physiologie. Jg. **4.** 307. 1905) verwiesen. — Von weiteren zusammenfassenden Arbeiten erwähnen wir: *Alexander Schmidt:* Die Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen. Dorpat 1876; Zur Blutlehre. Leipzig 1892 und: Weitere Beiträge zur Blutlehre. Wiesbaden 1895. — *Arthus:* Neuere Arbeiten über Blutgerinnung. Collection scientia. Paris 1899. — *E. Schwalbe:* Untersuchungen zur Blutgerinnung. Beiträge zur Chemie und Morphologie der Koagulation des Blutes. Braunschweig 1900. — *Alfred Schittenhelm:* Über die Blutgerinnung. Zentralbl. f. Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten. Jg. **6.** 143. 1905.

[3]) *Denis:* Nouvelles études chimiques, physiologiques et médecines sur les substances albuminoides. Paris 1856 und: Mémoire sur le sang. Paris 1859.

Alexander Schmidt, nachgewiesen zu haben, daß dem Gerinnungsvorgange ein Fermentprozeß zugrunde liegt. Es gelang ihm, aus dem Blutserum eine Substanz zu isolieren, welche in beliebig kleinen Mengen eine umfangreiche Fibrinausscheidung bewirkte. Beim Erhitzen auf 100° wird die Substanz unwirksam. Das Optimum ihrer Wirkung liegt bei 37°. *Alexander Schmidt* nennt dieses Produkt Fibrinferment.[1]) Durch seine Einwirkung auf das Fibrinogen würde also Fibrin entstehen. Das zirkulierende Blut enthält kein Fibrinferment. Es entsteht erst in der gerinnenden Flüssigkeit, und zwar, wie *Alexander Schmidt* aus seinen Beobachtungen folgert, durch den Zerfall der weißen Blutkörperchen. Wir müssen hier erwähnen, daß dieser Forscher die Bildung des Fibrins sich nicht so einfach vorstellte. Er nahm nicht eine Vorstufe des Fibrins an, sondern er ließ dieses aus der Vereinigung von zwei ganz verschiedenartigen Produkten, einer fibrinogenen und einer fibrinoplastischen Substanz, hervorgehen. Gegen diese Auffassung nahm *Olof Hammarsten*[2]) Stellung, indem er der Gerinnung die fermentative Umwandlung nur eines Eiweißkörpers, des Fibrinogens, zugrunde legte. Die weiteren Untersuchungen lehrten, daß die Vorstellung *Hammarstens* von der Blutgerinnung die richtige ist.

Wir müssen noch eines wichtigen Punktes gedenken. *Alexander Schmidt* weist schon darauf hin, daß zum Zustandekommen der Blutgerinnung die Anwesenheit von Neutralsalzen ein unbedingtes Erfordernis ist. Nach seiner Ansicht verhalten sich nach dieser Richtung alle löslichen Salze der Alkalien und Erdalkalien gleich. *Hammarsten* jedoch war es aufgefallen, daß Chlorcalcium einen besonders günstigen Einfluß auf die Schnelligkeit der Gerinnung ausübt. Die Notwendigkeit der Kalksalze zur Blutgerinnung ist in klarer Weise erst von *Arthus*[3]) und *Arthus* und *Pagès*[3]) erwiesen worden. Sie zeigten, daß Blut, welches direkt aus dem Körper in Alkalioxalatlösung aufgefangen wird, nicht gerinnt. Werden aber diesem Oxalatplasma im Überschuß Kalksalze zugesetzt, so tritt Gerinnung ein. Es ist verlockend, nach dieser Beobachtung die Blutgerinnung in Parallele mit der Gerinnung des Kaseïns durch das „Labferment" zu

---

[1]) Bedauerlicherweise sind die am Gerinnungsvorgange beteiligten Substanzen mit den verschiedenartigsten Namen belegt worden. Wir wählen hier absichtlich im Interesse einer klaren Darstellung die der Wirkung und Stellung der einzelnen Körper am besten entsprechenden Namen aus und unterlassen eine Aufführung aller der mehrfachen Bezeichnungen.

[2]) *Olof Hammarsten:* Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung. Nova acta Reg. Soc. Scient. Upsala. Ser. 3. **10**. 1. 1875. — Untersuchungen über die sog. Fibringeneratoren. Upsala läkareförenings förhandlingar. **11**. 1876. — Vgl. auch: Über das Paraglobulin. *Pflügers* Archiv. **17**. 413. 1878; **18**. 38. 1878 und: Über das Fibrinogen. Ebenda **19**. 563. 1879; **22**. 443. 1880; **30**. 437. 1883. — Vgl. auch *Frédéricq:* Untersuchungen über die Blutgerinnung I. Bull. de l'acad. roy. Belgique. 2. série. **44**. 7. 1877.

[3]) *Arthus:* Untersuchungen über die Gerinnung des Blutes. Thèse de doct. Paris 1890. — *Arthus* und *Pagès:* Neue chemische Theorie der Blutgerinnung. Archiv. de physiol. 22. 739. 1890. — *Arthus:* Vergleichung der Koagulation des Blutes und der Käsebildung in der Milch. Compt. rend. de la soc. biol. **45**. 435. 1893. — Vgl. auch Archiv. de physiol. S. 47. 1896 und Compt. rend. soc. biol. **54**. 526. 1079.

setzen. Letzterem entspricht das Fibrinferment. Dieses verwandelt das Fibrinogen in Fibrin, das ein unlösliches Kalksalz bildet und ausfällt. Diese einfache Vorstellung des Gerinnungsvorganges des Blutes hat sich als nicht richtig erwiesen. Die Kalksalze müssen in anderer Weise wirksam sein.

Um ein volles Verständnis der Blutgerinnung und der hierbei in Betracht kommenden Vorgänge zu erhalten, ist es notwendig, auf folgende Punkte hinzuweisen. Wir sind namentlich bei der Besprechung der Verdauungsfermente fortwährend auf die Beobachtung gestoßen, daß die Fermente von den Drüsenzellen nicht als solche abgegeben werden, sondern in Vorstufen, die ganz allgemein den Namen Zymogene führen. Die Umwandlung dieser unwirksamen Stoffe in wirksame wird durch verschiedene Agentien bewirkt. Halten wir uns an das Trypsinzymogen. Wir haben gesehen, daß dieses unter anderem durch einen Stoff aktiviert, d. h. in Trypsin verwandelt wird, der von den Epithelzellen der Darmschleimhaut herstammt und im Darmsafte enthalten ist. Es ist dies die sog. Enterokinase. Andrerseits müssen wir an den Befund eines Stoffes erinnern, der von der Blutbahn aus die Drüsenzellen des Pankreas zu vermehrter Tätigkeit anregt. Es ist dies das Sekretin. Auch dieses findet sich in einem Vorstadium in der Darmschleimhaut und wird erst durch die Einwirkung von Säure frei. Wir wissen allerdings nicht genau, wie das Sekretin die Pankreasdrüsenzellen beeinflußt, ob es direkt auf die Drüsenzellen einwirkt oder aber indirekt durch Vermehrung der Blutzufuhr. Jedenfalls ersehen wir soviel aus diesen Beobachtungen, daß die Fermentbildung ein recht komplizierter Prozeß ist und mit der Entstehung des Zymogens noch keineswegs die Fermentwirkung gesichert ist.

Nach diesem Ausblick müssen wir uns fragen, ob nicht auch das Fibrinferment ein Zymogenstadium besitzt, und unter welchen Bedingungen dieses in das aktive Stadium übertritt. Die weitere Beobachtung hat auch in der Tat ergeben, daß das Fibrinferment in einer inaktiven Form existiert. Wir wollen sie einfach als Zymogen des Fibrinfermentes bezeichnen. Dieses Zymogen kann aus Oxalatplasma in größerer Menge gewonnen werden und wird erst durch Digerieren mit Chlorcalciumlösung aktiv. Es entsteht hierbei das Fibrinferment. Dieses kann nun auch Oxalatplasma, das ja, da die Kalksalze ausgefällt sind, an und für sich ungerinnbar ist, zur Gerinnung bringen. Nach dieser Beobachtung ist es naheliegend, anzunehmen, daß die Kalksalze eine Rolle bei der Aktivierung des Zymogens spielen. Das Plasma enthält normalerweise nur das Zymogen des Fibrinfermentes und nicht das Fibrinferment selbst. Im gerinnenden Blut entsteht unter dem Einflusse der Kalksalze aktives Fibrinferment, das nun seine Wirkung auf das Fibrinogen entfaltet. Hat man jedoch vor dem Eintritt der Gerinnung die Kalksalze aus dem Plasma durch Fällung mit Oxalsäure entfernt, so bleibt diese aus, weil das Zymogen des Fibrinfermentes erhalten bleibt und als solches gänzlich unwirksam ist. Eine weitere Stütze für die Anschauung, daß die Kalksalze nur in dieser Phase der Blutgerinnung wirksam sind und nicht

etwa direkt an der Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin teilnehmen, geben die Versuche von *Hammarsten*. Er wies zunächst darauf hin, daß für die Gerinnung nur die Kalkverbindungen in Betracht kommen, die durch Oxalsäure fällbar sind. Das Oxalatplasma enthält stets noch Kalk. Offenbar handelt es sich um kompliziertere organische Calciumverbindungen. Es gelingt nun, Fibrinogen bei Abwesenheit von mit Oxalat fällbaren Kalksalzen durch Fibrinferment in Fibrin umzuwandeln. Dieser Versuch ist dem eben angeführten mit Oxalatplasma völlig analog. *Hammarsten* konnte auch zeigen, daß das Fibrin nicht als eine Kalkverbindung aufgefaßt werden darf. Wie die Kalksalze bei dieser Aktivierung des Zymogens wirksam sind, entzieht sich einstweilen völlig unserer Kenntnis. Es ist möglich, daß ihr Einfluß auf das Zymogen ein direkter ist, es ist aber auch sehr wohl denkbar, daß die Kalksalze sekundär durch Erzielung bestimmter Bedingungen usw. ihre Wirkung entfalten. Einstweilen wollen wir daran festhalten, daß sie an der Überführung des Zymogens des Fibrinfermentes in dieses selbst beteiligt sind und im übrigen mit der Fibrinbildung direkt nichts zu tun haben.

Wir wollen an dieser Stelle darauf hinweisen, daß in jüngster Zeit beobachtet worden ist, daß die Kalksalze auch eine aktivierende Wirkung auf das Trypsinzymogen ausüben. Wird nämlich inaktiver Pankreassaft mit Fluornatrium versetzt, so bleibt er in diesem Zustand und kann erst durch Zusatz von Calciumsalzen seine Aktivität erlangen. Hier wirken offenbar diese Salze keineswegs direkt auf das Trypsinzymogen ein. Wird nämlich Pankreassaft durch Kollodium filtriert, so kann nun der Saft auch durch Zufügung von Calciumsalzen nicht mehr aktiviert werden. *Delezenne*[1]), der diese Beobachtungen gemacht hat, stellt sich vor, daß beim Filtrieren des Pankreassaftes durch Kollodium eine Substanz zurückgehalten wird, welche berufen ist, die eigentliche Aktivierung vorzunehmen. Die Kalksalze sollen dieses unbekannte Produkt selbst wiederum gewissermaßen aktivieren, da auch die Enterokinase ein Vorstadium besitzen kann. Überträgt man diese allerdings noch keineswegs abgeklärten Beobachtungen auf die Verhältnisse bei der Blutgerinnung, so müßte man sich vorstellen, daß das Zymogen des Fibrinfermentes gleichfalls von einer der Enterokinase entsprechenden Substanz aktiviert wird, und auch diese in einer inaktiven Form im Blute vorhanden ist und erst durch die Anwesenheit der Kalksalze auf irgend eine Weise in die aktive Form übergeht.[2])

Wir müssen noch auf eine weitere Beobachtung zurückgreifen, die wir bei der Betrachtung der Verdauungsfermente gemacht haben. Wir

---

[1]) *Delezenne:* Activation du suc pancréatique par les sels du calcium. Compt. rend. de la soc. de Biologie. Nr. 33. 1905. — Sur le rôle des sels dans l'activation du suc pancréatique. Spécificité du Calcium. Ebenda. Nr. 33. 1905.

[2]) Daß die Kalksalze nicht direkt an der Aktivierung des Fibrinferment-Zymogens beteiligt sind, ist schon deshalb sehr wahrscheinlich, weil es nicht recht verständlich wäre, weshalb normalerweise im Blute beide Stoffe nebeneinander vorkommen, ohne sich jedoch zu beeinflussen. Die Kalksalze können erst in Aktion treten, wenn vorher das Fibrinferment-Zymogen in irgend einer Weise schon verändert ist.

erwähnten, daß die Galle und auch der Darmsaft ganz allgemein die Fähigkeit besitzen, die Wirkung des Pankreassaftes zu steigern. Nach allem, was wir wissen, kann es sich hierbei im Wesentlichen nicht nur um eine Umwandlung von Zymogen in wirksames Ferment handeln. Die genannten Sekrete wirken auf den Fermentvorgang direkt beschleunigend. Solange wir das Wesen der Fermente nicht kennen, ist es natürlich ganz aussichtslos, eine irgendwie begründete Vorstellung dieser beschleunigenden Wirkung zu entfalten. Wir können nur die Tatsachen mitteilen und erwähnen, daß es auch Stoffe gibt, die viele Fermentprozesse verlangsamen, ohne das Ferment direkt zu schädigen.

Auch nach derartigen, die Blutgerinnung beschleunigenden Stoffen müssen wir uns bei der Wirkung des Fibrinfermentes umsehen. Daß gerinnungsbeschleunigende Substanzen existieren, ist schon recht lange bekannt. Schon *Buchanan* hat eine solche Wirkung verschiedener Gewebe beobachtet. Es hat dann vor allem *Rauschenbach* [1]) in einwandfreier Weise nachgewiesen, daß in den Gewebszellen gerinnungsbefördernde Stoffe vorhanden sind. Er wies besonders darauf hin, daß an Nukleïnsubstanzen reiche Gewebe von besonders guter Wirkung sind. *Foà* und *Pellacani* [2]) zeigten ferner, daß die Injektion der verschiedensten Gewebssäfte intravaskuläre Gerinnungen hervorruft. Es hat sich eine langwierige, wenig erquickliche Diskussion darüber entsponnen, ob diese in den Zellen der Gewebe enthaltenen, die Gerinnung anregenden Stoffe als dem Fibrinferment entsprechende Verbindungen zu betrachten sind, oder aber, ob sie dessen Wirkung im Plasma nur verstärken. Die erstere Ansicht hat etwas Verlockendes. Einmal besitzen nach manchen Beobachtungen die Leukozyten ebenfalls die Vorstufe des Fibrinferments. Es wäre an und für sich nicht undenkbar, daß auch andere Körperzellen ähnliche oder gleiche Produkte enthalten, zumal es bekannt ist, daß nach dem Tode auch in den Zellen Gerinnungsvorgänge zu beobachten sind, welche in Analogie mit der Blutgerinnung gesetzt werden können.

Manche Beobachtungen machen es jedoch wahrscheinlich, daß die gerinnungsbeschleunigende Wirkung der Gewebsextrakte doch auf einem ganz anderen Prozeß beruht, als der direkten Zuführung von Fibrinferment. Es seien vor allem die Beobachtungen von *Delezenne* [3]) hier angeführt. Er

---

[1]) *Rauschenbach:* Über die Wechselwirkungen zwischen Protoplasma und Blutplasma. Inaug.-Diss. Dorpat 1883.

[2]) *P. Foà* und *P. Pellacani:* Über das Fibrinogenferment und über die toxische Wirkung von einigen frischen Organen. Arch. Science med. **7**. 113. 1883.

[3]) *C. Delezenne:* Bereitung eines reinen und haltbaren Plasma durch einfaches Zentrifugieren von Vogelblut. Compt. rend. soc. biol. **48**. 782 und: Sur la lenteur de la coagulation normale du sang chez les oiseaux. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **122**. 1281. 1896. — Untersuchungen über die Gerinnung des Blutes von Vögeln. Arch. de physiol. 333. 1897. — Über die Gerinnung des Blutes bei Reptilien. Compt. rend. soc. biol. **49**. 462. 1897. — Über die Gerinnung des Blutes bei den Batrachiern und Fischen. Compt. rend. soc. biol. **49**. 489. 1897 und: Allgemeine Übersicht über die Gerinnung des Blutes bei den Vertebraten. Compt. rend. soc. biol. **49**. 507. 1897.

zeigte, daß das Blut der Vögel, Reptilien, Batrachier und der Fische an und für sich sehr langsam gerinnt. Gewinnt man z. B. Vogelblut in der Art, daß man sorgfältig jede Berührung des ausfließenden Blutes mit den Geweben vermeidet, so läßt es sich in vollkommen staubfreien Gefäßen lange aufbewahren, ohne daß es gerinnt. Durch Zentrifugieren kann man das Plasma abscheiden, das sich gleichfalls bis zur Fäulnis aufheben läßt, ohne daß Gerinnung eintritt. Wird jedoch zum zellfreien Plasma oder auch zum Blute selbst etwas Gewebssaft zugesetzt, so tritt sofort Fibrinbildung ein. Gerinnt das Blut von sich aus, dann läßt sich nachweisen, daß die Entstehung der Gerinnsel an den Stellen erfolgt, an denen die Leukozyten angehäuft sind. Mit Säugetierblut läßt sich dieses Experiment nicht ausführen, weil es zu rasch gerinnt. Offenbar sind die Leukozyten der Säugetiere weniger resistent als diejenigen der genannten Tierklassen. Es wäre ja noch immerhin denkbar gewesen, daß durch den Gewebssaft aktives Fibrinferment dem Blute resp. dem Plasma zugeführt würde, während das Zymogen des Fibrinfermentes des Blutes und des Plasmas selbst aus irgend einem Grunde nicht in den aktiven Zustand übergeführt werden kann. Daß dieser Einwand nicht berechtigt ist, hat *Morawitz*[1]) bewiesen. Er zeigte, daß die Gewebsauszüge auch bei Anwesenheit von Kalksalzen nicht imstande sind, eine Fibrinogenlösung zum Gerinnen zu bringen. Bringt man jedoch die Gewebsextrakte zum Blute selbst, so tritt eine ganz erhebliche Beschleunigung des Gerinnungsvorganges ein, vorausgesetzt, daß Kalksalze vorhanden sind. Im entkalkten Gansplasma z. B. sind die Gewebssäfte völlig unwirksam.

Wir wollen hier einfügen, daß bereits *Alexander Schmidt* gerinnungsbeschleunigende und -verlangsamende Stoffe unterscheidet. Sie sollen in den Leukozyten und den Körperzellen überhaupt enthalten sein. Die ersteren können diesen durch Alkohol entzogen werden, die letzteren dagegen nicht. Man kann sich vorstellen, daß diese gerinnungsbeschleunigenden Stoffe das Zymogen des Fibrinfermentes aktivieren. Unter normalen Verhältnissen, d. h. solange das Blut in den Gefäßen zirkuliert, besteht zwischen den gerinnungshemmenden und -beschleunigenden Substanzen gewissermaßen ein Gleichgewicht, bei der Gerinnung verschiebt es sich zugunsten der letzteren. So plausibel diese Vorstellungen auch sein mögen, so müssen wir doch betonen, daß eine sorgfältige Analyse der einzelnen Prozesse nicht vorliegt.

Sollen wir nach dem eben Mitgeteilten ein Bild der Gerinnung des Blutes entwerfen, so dürfen wir als gesicherte Tatsachen annehmen, daß das Blut, resp. das Plasma eine Verbindung enthält, das Fibrinogen, das als Vorstufe des Fibrins zu betrachten ist. Dessen Umwandlung in Fibrin entspricht einem Fermentprozeß. Die Fermentwirkung kommt dem Fibrinferment zu, das jedoch im Blute als solches nicht vorkommt, sondern höchstwahrscheinlich im Plasma in einer unwirksamen Vorstufe, dem Zymogen des

---

[1]) *P. Morawitz:* Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. Archiv f. klin. Medizin. **79**. 1. 1904 und *Hofmeisters* Beiträge. **5**. 133. 1904. Vgl. auch: Zur Kenntnis der Vorstufen des Fibrinfermentes. *Hofmeisters* Beiträge. **4**. 381. 1903.

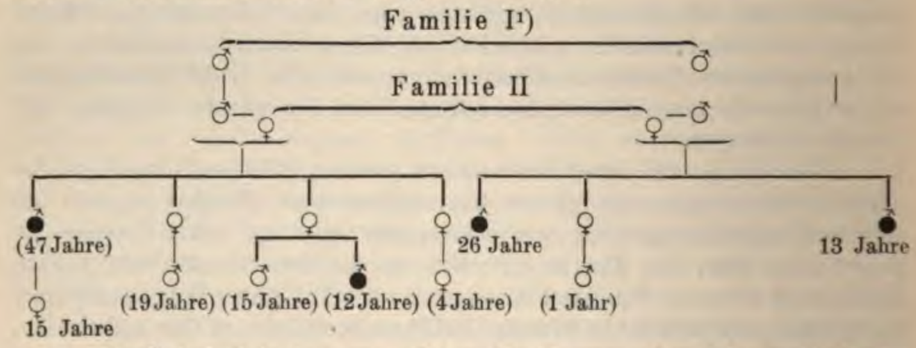
Fibrinfermentes, enthalten ist. Damit es in Aktion treten kann, muß ein zweiter Stoff auf es ein wirken. Es muß eine richtige Aktivierung erfolgen. Eine exakte Kenntnis des Aktivators des Zymogens des Fibrinferments liegt einstweilen nicht vor. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Aktivierung durch die Kalksalze selbst erfolgt. Manche Beobachtungen machen es hingegen recht wahrscheinlich, daß den Kalksalzen bei dem Prozesse der Fermentbildung aus dem Zymogenstadium keine direkte Rolle zukommt. Es sprechen auch Tatsachen dafür, daß eine eigentliche Kinase vorhanden ist, die selbst wiederum in irgend einer Weise in Freiheit gesetzt werden muß, um in Aktion treten zu können. Hier scheinen die Kalksalze im gesamten Blutgerinnungsprozesse einzusetzen. Es sei noch erwähnt, daß zwei Vorstufen des Zymogens unterschieden worden sind. Die eine, hier nicht erwähnte Form, soll durch Alkali oder durch Säuren aktiviert werden. Man hat nämlich beobachtet, daß Serum von geronnenem Blute, das an und für sich wenig aktives Fibrinferment enthält, durch Alkali- oder Säurezusatz wieder sehr wirksam gemacht werden kann. Es ist vorläufig kein Grund vorhanden, zwei Zymogenarten anzunehmen. Wir kommen mit *Morawitz* mit der Vorstellung aus, daß das aktive Fibrinferment nach dem Gerinnungsvorgange aus irgend einem Grunde inaktiv wird. Am einfachsten ist die Vorstellung, daß das Fibrinferment sich mit einer anderen Verbindung kuppelt und dadurch seine wirksame Gruppe besetzt wird. Ebensowohl ist es denkbar, daß durch eine intramolekulare Umlagerung — Anhydridbildung z. B. — der inaktive Zustand des Fermentes hervorgerufen wird. Das zum Serum zugefügte Alkali resp. die zugegebene Säure würde im ersteren Falle das Ferment wieder in Freiheit setzen und im zweiten Falle die Anhydridform zurückverwandeln. Jedenfalls sind wir keineswegs genötigt, eine weitere Vorstufe des Fibrinfermentes anzunehmen. Es geht schon aus diesen Erörterungen hervor, ein wie komplizierter Prozeß die Blutgerinnung ist, und wieviel verschiedenartige Prozesse ausgelöst werden müssen, um den ganzen Vorgang zum Ablauf zu bringen.

Eine Frage, die unser Interesse am meisten gefangen nimmt, ist die nach der Auffassung des ganzen Fermentprozesses. Handelt es sich um eine hydrolytische Spaltung des Fibrinogens oder um einen Oxydationsprozeß oder dgl.? Zur Diskussion steht nur die erstere Annahme. Früher stellte man sich vor, daß das Fibrinogen in der Tat unter Wasseraufnahme in Fibrin und einen in Wasser löslichen Stoff, das Fibringlobulin, zerfällt. Neuerdings wird dieser Auffassung jede Berechtigung abgestritten, und zwar deshalb, weil es gelingt, Fibrinogenlösungen zu bereiten, welche weder bei der Gerinnung noch bei der Hitzekoagulation Fibringlobulin abspalten.[1]) Die Fibrinbildung wird nach neuerer Ansicht als eine intramolekulare Umwandlung des Fibrinogens aufgefaßt. Es ist vorläufig ganz aussichtslos, eine Entscheidung dieser Frage herbeizuführen. Das Fibrinogen ist ein Eiweißkörper, von dem wir weiter gar nichts wissen, als daß er den

[1]) *Huiskamp:* Zur Fibringlobulinfrage. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 182. 1905.

Globulinen nahe steht, und ebenso gehört das Fibrin den Proteïnen an. Es ist nun wohl denkbar, daß das Fibrinogen aus mehreren Fibrinmolekülen besteht, und bei der Einwirkung des Fibrinfermentes diese unter Wasseraufnahme abgespalten werden, so daß, obgleich ausschließlich Fibrin aus dem Fibrinogen hervorgeht, der Gerinnung eine hydrolytische Spaltung zugrunde liegt. Wir sehen vorläufig keine Tatsache vor uns, die einer solchen Annahme widerspricht, und möchten, allerdings unter Betonung, daß auch uns ein exakter Beweis fehlt, den Fermentprozeß, der die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin vollzieht, als eine Hydrolyse auffassen.

Unter gewöhnlichen Verhältnissen fließt das Blut bei Verletzungen aus den Gefäßen stets über Gewebsbestandteile. Seine Gerinnung wird dadurch beschleunigt. Wir müssen hier einer auffallenden Anomalie des Verhaltens des Blutes gedenken, nämlich der Hämophilie. Bei dieser ist das Blut durch seine schwere Gerinnbarkeit ausgezeichnet. Aus den kleinsten Wunden sickert das Blut beständig aus. Die Neigung, zu gerinnen, kann eine derart geringe sein, daß aus kleinen Wunden, welche z. B. bei der Zahnextraktion gesetzt werden, der Verblutungstod eintreten kann. Die Hämophilie hat nicht nur durch diese eigentümliche Erscheinung das Interesse der Biologen auf sich gezogen, sondern durch eine weitere fast gesetzmäßige Eigentümlichkeit. Die Hämophilie ist nämlich vererbbar, und zwar sind stets — mit wenigen Ausnahmen — nur die männlichen Glieder der sog. Bluterfamilien hämophil, fast nie jedoch die weiblichen. Die ersteren vererben jedoch diese Anomalie nicht weiter, wohl aber die letzteren. Ein einfacher Stammbaum einer Bluterfamilie möge diesen interessanten Vererbungstypus klarlegen:



Mit ♂ sind diejenigen männlichen Nachkommen bezeichnet, die keine Bluter waren, ● entspricht den Blutern und ♀ den weiblichen Gliedern dieser Familien. Wir erwähnen die Hämophilie deshalb an dieser Stelle, weil es sehr aussichtsreich sein muß, diese Anomalie — als eine Er-

[1]) *Emil Abderhalden:* Beitrag zur Kenntnis der Ursachen der Hämophilie. Beiträge zur pathol. Anatomie und der allgemeinen Pathologie. 35. 213. 1903. — Vgl. auch *H. Stahel:* Die Hämophilie in Wald. Inaug.-Dissert. 1903. Zürich. 1880. — *A. Hoessli:* Geschichte und Stammbaum der Bluter von Tenna. Inaug.-Dissert. Basel. 1885. — *H. Sahli:* Über das Wesen der Hämophilie. Zeitschr. f. klin. Medizin. 56. 1905.

krankung ist die Hämophilie kaum aufzufassen, denn außer dieser mangelhaften Blutgerinnung verhalten sich die betreffenden Individuen durchaus normal — zum Studium der Blutgerinnung heranzuziehen.

Die Natur bietet uns hier ein physiologisches Experiment. Offenbar fehlt in der ganzen Kette der Vorgänge, welche die Gerinnung einleiten und schließlich beenden, irgend ein Glied. Man dachte zuerst an Kalkmangel. Der direkte Versuch stützte diese Annahme nicht. Ein Mangel an Fibrinogen kann auch nicht vorliegen, denn das Blut des Hämophilen liefert ebensoviel Fibrin, wie das des Gesunden. Auffallend verändert ist die Gerinnungszeit. Sie ist ganz bedeutend verlängert. Fügt man dem Blute eines Hämophilen Spuren von defibriniertem normalen Blute hinzu, so wird die Gerinnung beschleunigt.

Das Blut des Hämophilen enthält offenbar alle zur Gerinnung notwendigen Bestandteile. Es enthält genügend Fibrinogen, genügend Kalksalze und nach aller Erfahrung auch genügend Zymogen des Fibrinfermentes, dagegen gewinnt man den Eindruck, daß das Agens nicht in genügender Menge vorhanden ist, das diese Vorstufe des Fibrinfermentes in die aktive Form überführt. Wir haben diese Substanz als Kinase bezeichnet und stellen sie auf dieselbe Stufe, wie die Enterokinase. Nun kennen wir Fälle von Hämophilie, bei denen durchaus nicht das Blut als Ganzes an der mangelhaften resp. langsamen Gerinnung partizipiert. Die Hämophilie als solche kann auf bestimmte Gefäßbezirke lokalisiert sein, so hauptsächlich auf die Gefäße der Schleimhäute. Während Wunden, die z. B. die Haut treffen, sich ganz normal verhalten, können kleinste Verletzungen der Schleimhäute zu enormen, fast unstillbaren Blutungen führen. Nun unterliegt es gar keinem Zweifel, daß eine anatomische Anomalie der betreffenden Gefäßbezirke vorliegen muß, denn kleinste Traumen, die unter normalen Verhältnissen niemals eine Blutung herbeiführen, genügen bei den betreffenden Personen, eine solche zu veranlassen. Mit der Annahme eines mangelhaften anatomischen Aufbaues der Gefäßwandungen kommen wir jedoch nicht aus. Es ist wohl zu verstehen, daß mangelhaft gebaute Gefäße leichter platzen, aber nicht, weshalb die Blutung lange Zeit ungeschwächt fortdauert, ohne daß sie zum Stehen kommt.

Das charakteristische Phänomen einer solchen Blutung ist, daß unter einem lockeren Gerinnsel das Blut fortwährend wie durch einen Schwamm durchsickert. Das sich bildende Koagulum hat keinen rechten Zusammenhang mit der verletzten Gefäßwand. Es liegt ihr höchstens an, ohne mit ihr in inniger Verbindung zu stehen. Es erfüllt seine Aufgabe nicht, indem es die Öffnung des Gefäßes nicht verstopft. Diese Beobachtungen legen den Gedanken sehr nahe, daß der Gefäßwand selbst bei dem Zustandekommen des Gerinnungsvorganges eine Bedeutung zukommt, und zwar insofern, als die verletzte Stelle Stoffe abgibt, die die Gerinnung beschleunigen. Wir müssen diese Stoffe als Kinase bezeichnen und ihren Angriff im ganzen Gerinnungsvorgang auf die erste Etappe lokalisieren, d. h. ihnen die Eigenschaft zuweisen, das Zymogen des Fibrinfermentes zu

aktivieren. Es liegt somit eine mit der anatomischen Anomalie eng verknüpfte chemische vor. Es ist nicht ausgeschlossen, daß weitere Studien auf Grund dieser Beobachtungen den Nachweis erbringen, welchem Teil der Gefäßwand die Sekretion der Kinase zukommt. Selbstverständlich braucht die Hämophilie als solche nicht einheitlich zu sein. Es können ihr die verschiedenartigsten Störungen im gesamten Ablauf des ganzen Gerinnungsvorganges zugrunde liegen. Wir haben die Hämophilie nicht nur deshalb hier angeführt, weil sie uns geeignet scheint, Licht in den Gerinnungsvorgang zu bringen — ein Weg, der übrigens von *H. Sahli* zuerst in den Vordergrund gestellt worden ist —, sondern, weil uns die Vererbung dieser so außerordentlich lokalisierten Anomalie in der ganzen Kette eines Fermentprozesses von größter Bedeutung erscheint.

Wir haben bis jetzt die sehr wichtige Frage unbeantwortet gelassen, weshalb das Blut bei normalen Gefäßwandungen im Körper nicht gerinnt. Es ist a priori nicht einzusehen, weshalb nicht auch innerhalb der Gefäße Bedingungen vorkommen können, welche das Fibrinferment zur Wirkung bringen. Andrerseits gibt uns gerade der Umstand, daß der Gerinnungsvorgang der Mitwirkung recht vieler Faktoren bedarf, mehrere Möglichkeiten an die Hand, das Ausbleiben der Gerinnung in den Gefäßen zu verstehen. In letzter Linie wird alles darauf ankommen, eine Aktivirung des Fibrinfermentes hintanzuhalten. Das folgende Experiment[1]) macht uns auf einen Faktor bei der Einleitung des Blutgerinnungsvorganges aufmerksam, auf den wir noch gar nicht geachtet haben. Wird Blut unter Öl oder Vaseline aufgefangen, so bleibt es viele Stunden vollständig flüssig. Es kann mit einem eingefetteten Glasstabe geschlagen werden, ohne zu gerinnen. Wird dagegen diese Vorsichtsmaßregel nicht verwendet, und das Blut mit einem gewöhnlichen Glasstabe geschlagen, so tritt sofort Gerinnung ein. Man kann Blut, das in paraffinierten Gefäßen aufgefangen worden ist, auch zentrifugieren und so Plasma gewinnen, das gleichfalls lange Zeit nicht gerinnt, wenn es weiterhin in eingefetteten oder paraffinierten Gefäßen gehalten wird. Wird es dagegen in ein gewöhnliches Glasgefäß gegossen, so tritt Gerinnung ein. Die Berührung mit benetzbaren Fremdkörpern muß eine auslösende Wirkung auf den Gerinnungsvorgang ausüben. Da entkalktes Paraffinplasma in Berührung mit Fremdkörpern nicht gerinnt, ist es ausgeschlossen, daß dieses schon aktives Fibrinferment enthält. Man kann per exclusionem schließen, daß die Berührung mit Fremdkörpern die Umwandlung des Zymogens in aktives Ferment in irgend einer Weise beschleunigt. Man könnte daran denken, das Ausbleiben der Gerinnung in den Gefäßen dadurch zu erklären, daß man annimmt, daß das Blut in den Gefäßen mit intakter Intima sich ähnlich ver-

[1]) *Brücke:* Über die Ursache der Gerinnung des Blutes. *Virchows* Archiv. **12**. 100. 1857. — *Freund:* Über die Ursache der Blutgerinnung. Wiener mediz. Jahrbücher. S. 259. 1888 und: Über die Ausscheidung von phosphorsaurem Kalk als Ursache der Blutgerinnung. Ebenda. 554. 1889. — *Bordet* und *Gengou:* Beitrag zum Studium der Blutgerinnung. Annales de l'Institut Pasteur. **17**. 822. 1903 und: Untersuchungen über die Blutgerinnung. Ebenda. **18**. 1. 1904.

hält, wie im eingefetteten Gefäß außerhalb des Körpers. In der Tat wissen wir, daß, wenn die Intima aus irgend einem Grunde lädiert ist, sich sehr leicht intravaskuläre Gerinnungen einstellen, die an Ort und Stelle unter dem Namen Thrombosen bekannt sind und bei ihrer Verschleppung in der Blutbahn nach anderen Gefäßbezirken als Embolien bezeichnet werden. So einfach liegen jedoch die Verhältnisse offenbar doch nicht. Das Blut benetzt die Intima der Gefäßwand beständig. Es kann nicht nur eine mangelnde Adhäsion als die Ursache des Flüssigbleibens des Blutes in den normalen Gefäßen angesprochen werden. Die unverletzte Gefäßwand scheint an und für sich einen gerinnungshemmenden Einfluß auszuüben. Es ist wohl möglich, daß sie gerinnungshemmende Stoffe produziert.

Wir haben erwähnt, daß es gelingt, das Blut auch außerhalb des Körpers vor der Gerinnung zu schützen, indem man es z. B. in einer Lösung von Ammoniumoxalat auffängt. Denselben Dienst leistet Fluornatrium. Als Ursache des Ausbleibens der Gerinnung ist die Fällung der Kalksalze anzusprechen. Auch durch Zufügen von Neutralsalzen in genügender Konzentration und ferner durch Abkühlung des Blutes kann die Gerinnung hintangehalten werden. Der Einfluß beider Faktoren beruht auf einer Hemmung der Wirkung des Fibrinfermentes. Nun sind uns mehrere Substanzen bekannt, die imstande sind, nach ihrer Einbringung in den Kreislauf, die Gerinnung des dem Körper nachträglich entnommenen Blutes zu verhindern. Zu diesen Stoffen gehört in erster Linie das Pepton, das nach intravaskulärer Injektion Ungerinnbarkeit des Blutes hervorrufen kann.[1]) Wir wollen gleich hervorheben, daß das Pepton bei verschiedenen Tierarten recht verschieden wirkt, ja sogar bei einer und derselben Tierspezies bald die Gerinnung hemmt, bald nur verlangsamt, bald überhaupt keinen Einfluß zeigt. Schon dieses Verhalten deutet darauf hin, daß kaum eine einfache Einwirkung des Peptons auf den Gerinnungsvorgang vorliegt, etwa in der Art, wie dies bei der Oxalsäure der Fall ist. Sehr wichtig ist ferner die Beobachtung, daß zur Verhinderung oder Verzögerung der Gerinnung im Reagenzglas 10—15mal größere Peptondosen notwendig sind, als bei der Injektion in den Organismus. Es ist bis jetzt nicht gelungen, die Wirkung des Peptons irgendwie zu lokalisieren, es scheint jedoch aus neueren Arbeiten hervorzugehen, daß sein Einfluß nicht ihm selbst zuzuschreiben ist, sondern einer Beimengung. Wie diese wirkt, ist gänzlich unklar. Man stellt sich vor, daß durch ihre Vermittlung im lebenden Organismus gerinnungshemmende Stoffe entstehen. Es hat sich herausgestellt, daß das „Peptonblut" alle am Gerinnungsvorgang beteiligten Substanzen enthält. Trotzdem scheint der glatte Verlauf der ganzen komplizierten Kette von Einzelreaktionen gestört zu sein. Wir können uns wohl vorstellen, daß durch Festlegung irgend eines der am ganzen

[1]) *Schmidt-Mülheim:* Zur Kenntnis des Peptons und seiner physiologischen Bedeutung. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1880**. S. 33. — *Albertoni:* Über die Peptone. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. **1880**. Nr. 32. — *Fano:* Das Verhalten des Peptons und Tryptons gegen Blut und Lymphe. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1881**. 277.

Prozesse beteiligten Stoffe die Gerinnung ausbleiben kann. Die Störung ist jedenfalls in der Gruppe von Vorgängen zu suchen, durch die die Aktivierung des Zymogens des Fibrinfermentes herbeigeführt wird.

Man kennt noch andere Stoffe, welche ähnlich wie Pepton wirken. Es sei das Serum der Muräniden erwähnt[1]), ferner das Extrakt der Krebsmuskeln und von Schnecken. Das Charakteristische dieser Gruppe von gerinnungshemmenden Substanzen ist, um es nochmals hervorzuheben, daß sie offenbar selbst nicht in den Gang des Gerinnungsvorganges eingreifen, sondern den Organismus zur Bildung von Produkten anregen, die den Prozeß der Gerinnung hemmend beeinflussen.

Außer diesen sekundär auf die Blutgerinnung einwirkenden Stoffen kennen wir solche, welche sie direkt verhindern. Hierher gehört in allererster Linie das Hirudin, das neuerdings durch ausgedehnte Studien von *Jakobj* in den Vordergrund des Interesses getreten ist. Das Hirudin wird in den Munddrüsen des Blutegels gebildet.[2]) Es ist hitzebeständig und in Wasser löslich. Es erscheint bei der Injektion in den Organismus unverändert im Urin. Es ist nicht ganz klargestellt, in welcher Weise das Hirudin wirkt. Es scheint, daß es imstande ist, einen Teil des Fibrinfermentes zu neutralisieren.[3]) Wie man sich diesen Prozeß vorzustellen hat, ist noch fraglich. Wir nehmen allgemein an, daß die aktiven Fermente Gruppen besitzen, die sie befähigen, mit ganz bestimmten Gruppen anderer Verbindungen in Reaktion zu treten. Diese Gruppen verleihen dem Ferment seine Spezifizität. Wenn nun dem Ferment eine Verbindung entgegentritt, die imstande ist, diese Gruppen zu verankern, d. h. z. B. sich mit ihnen zu binden, so ist das Ferment unwirksam geworden. Es sind auch aus anderen blutsaugenden Tieren derartige Stoffe gewonnen worden, so aus der Zecke (Ixodes ricinus) und dem Anchylostomum caninum.

Eine alte Beobachtung ist die, daß das Blut von Tieren, die durch Schlangenbiß getötet worden sind, oft nicht gerinnt.[4]) Besonders eingehend ist das Kobragift untersucht worden. Es soll einen Stoff enthalten, welcher

---

[1]) *Mosso:* Ein Gift, welches im Blut der Mureniden vorkommt. Ann. di chim. e di farm. 8. 198. 1888 und: Die giftige Wirkung des Serums der Mureniden. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **25**. 111. 1891. — Untersuchungen über die Natur des im Blute des Aales vorkommenden Giftes. Rendic. della reale acad. dei Lincei. **5**. 1. Sem. 804. 1889. — *Delezenne:* Wirkung des Aalserums und der Organextrakte auf die Gerinnung des Blutes. Arch. de physiol. 646. 1897 und Compt. rend. soc. biol. **49**. 42 u. 228. 1897. — *Heidenhain:* Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. *Pflügers* Arch. **49**. 209.

[2]) *Haykraft:* Über die Einwirkung des Sekretes des offizinellen Blutegels. Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. **18**. 209. 1884. — *Franz:* Über den die Blutgerinnung aufhebenden Bestandteil des medizinischen Blutegels. Ebenda. **49**. 342. 1901. — *Andreas Bodong:* Über Hirudin. Ebenda. **52**. 242. 1904.

[3]) *Fuld* und *Spiro:* Der Einfluß einiger gerinnungshemmender Agentien etc. *Hofmeisters* Beiträge. **5**. 171. 1904. — *P. Morawitz:* Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. Arch. f. klin. Medizin. **79**. 432. 1904.

[4]) *Fontana:* On poisons. London 1787. — *Morawitz:* Über die gerinnungshemmende Wirkung des Kobragiftes. Archiv für klinische Medizin. **80**. 340. 1905.

auf die Kinase wirkt, d. h. auf den Aktivator des Zymogens des Fibrinfermentes. Es ist klar, daß, wenn dieser außer Funktion gesetzt ist, dann eine Gerinnung nicht eintreten kann.

Außer den gerinnungshemmenden Substanzen kennt man, wie schon betont, auch gerinnungsbeschleunigende. Wir erinnern hier speziell an den Kalk. Er soll auch bei interner Anwendung die Gerinnung beschleunigen. Viel verbreiteter als Mittel zur Beschleunigung der Gerinnung ist die Gelatine.[1]) Es ist ganz unmöglich, anzugeben, mit welchem Recht ihr die genannte Eigenschaft zugeschrieben wird, und noch viel weniger kann ihre Wirkungsweise, falls sie vorhanden ist, erklärt werden. Jedenfalls sind die in der Literatur niedergelegten Angaben sehr widersprechend.

Wir haben es bis jetzt absichtlich unterlassen, eine Frage von weittragender Bedeutung zu berühren, nämlich die Frage nach der Herkunft des Fibrinogens. Wir können sie mit voller Sicherheit nicht beantworten. Es hat jedoch allen Anschein, als ob der Leber in der Bildung des Fibrinogens eine große Rolle zukomme. *P. Nolf*[2]) fand, daß nach Exstirpation der Leber der Gehalt des Blutes an Fibrinogen rasch abnimmt. In demselben Sinne sprechen Versuche von *M. Doyon*, *A. Morel* und *N. Kareff*.[3]) Sie fanden, daß nach subakuter Vergiftung von Hunden mit Phosphoröl, die eine fettige Degeneration der Leber zur Folge hat, eine Abnahme des Fibrinogengehaltes des Blutplasmas, und damit eine Aufhebung der Koagulierbarkeit des Blutes erfolgt. Beim Hahn gelang es nicht, durch Phosphorvergiftung eine fettige Degeneration der Leber hervorzurufen. Es war infolgedessen auch nicht möglich, das Fibrinogen im Plasma zum Verschwinden zu bringen. Es ist vorläufig unmöglich, aus diesen Versuchen bindende Schlüsse zu ziehen, denn sowohl die Exstirpation der Leber als die Phosphorvergiftung sind Eingriffe, deren Wirkungen auf den Gesamtorganismus gar nicht zu übersehen sind. Es ist möglich, daß die Leber nicht allein auf die Fibrinogenbildung von Einfluß ist, sondern auch auf andere Phasen des Gerinnungsvorganges. Es sind hier weitere Versuche abzuwarten.

Mit der Gerinnung haben wir eine sehr wesentliche Eigenschaft des Blutes kennen gelernt. Wir begeben uns nun zu den einzelnen Bestandteilen des defibrinierten Blutes, es sind dies das Serum und die Blutkörperchen. Ersteres enthält im Wesentlichen zwei verschiedene Eiweißkörper, ein Globulin und ein Albumin. Wir wollen uns hier nicht auf die unerquickliche Frage einlassen, ob diese Proteïne als einheitlich zu betrachten

---

[1]) *Dastre* und *Floresco:* Über die koagulierende Wirkung von Gelatine auf das Blut. Antagonismus von Gelatine und Propepton. C. r. soc. biol. **48**. 243 u. 358; Arch. de physiol. **28**. 302.

[2]) *P. Nolf:* Veränderungen der Koagulation des Blutes beim Hunde nach Leberexstirpation. Bull. Acad. roy. Belgique. **1905**. 81. 1905.

[3]) *M. Doyon*, *A. Morel* und *N. Kareff:* Einfluß des Phosphors auf die Koagulierbarkeit des Blutes. Ursprung des Fibrinogens. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **140**. 800. 1905.

sind oder nicht. Sie läßt sich mit unseren jetzigen Kenntnissen nicht entscheiden, und wenn es gelingen sollte, durch fraktionierte Fällung oder Aussalzung eine Trennung in einzelne Bestandteile herbeizuführen, so ist damit für die Erkenntnis der genannten Eiweißarten wenig gewonnen, denn auch diese Fraktionen lassen sich mit unseren jetzigen Hilfsmitteln und auf unseren jetzigen Grundlagen der Eiweißchemie durchaus nicht als einheitliche Körper charakterisieren. Außer den Eiweißstoffen finden wir im Serum wechselnde Mengen von Fett. Nach einer an diesem reichen Mahlzeit kann sein Gehalt an Fett ein so reichlicher sein, daß es ganz milchig aussieht. Das Serum enthält stets Cholesterin und Lecithin, und zwar, wie wir früher schon bemerkten, ersteres zum größten Teil in Form von Fettsäureestern. Beständig finden wir im Serum auch Zucker, und zwar Glukose. Sein Gehalt an diesem schwankt nur innerhalb sehr enger Grenzen.

Wir haben bereits erwähnt, daß das Blut außer der Nahrungszuführung die Funktion hat, die Stoffwechselendprodukte der Zellen wegzuführen. Wir begegnen deshalb im Blute beständig derartigen Produkten. Sie gehören zum größten Teil sicher dem Plasma resp. dem Serum an. Sie sind zum Teil lange unentdeckt geblieben, und zwar deshalb, weil sich von Moment zu Moment stets nur kleinste Mengen dieser Stoffe vorfinden. Sie werden in dem Maße, wie sie entstehen, an das Blut von den Zellen abgegeben und verlassen auch sofort den Körper. Es sind Harnstoff, Harnsäure, Kreatin, Hippursäure und gepaarte Glukuronsäuren, die wir auch gewissermaßen als Endprodukte des Stoffwechsels auffassen können, aufgefunden worden. Das Blutserum ist nie ganz farblos. Es ist stets gelblich gefärbt. Diese Farbe wird einem Farbstoff, dem Luteïn, zugeschrieben. Seine chemische Natur ist noch gänzlich unaufgeklärt. Das Serum enthält stets anorganische Bestandteile. Ihre Menge scheint recht konstant zu sein. Es wäre von höchstem Interesse, die Verteilung der anorganischen Stoffe und vor allem ihre Bindungsart im Blute, Plasma, und im Serum genau zu kennen. Leider verfügen wir über keine Methode, die uns in einwandfreier Weise hierüber Aufschluß gibt. Wir sind vorläufig noch auf die Ergebnisse der Aschenanalyse angewiesen, deren Resultate natürlich nur einen relativen Wert haben. Sie gibt uns nur Auskunft über die Aschenbestandteile, läßt uns jedoch völlig im Unklaren, in welcher Form z. B. die Phosphorsäure der Asche im Blute oder Plasma vorhanden ist. Die Phosphorsäure der Asche kann von Phosphaten abstammen, jedoch auch von organischen Phosphorverbindungen, wie von Lecithin, Nukleïnsäure usw. Der Wert der Aschenanalyse kann dadurch gehoben werden, daß versucht wird, durch die Bestimmung der Mengen derartiger Substanzen, die in der Asche gefundenen Bestandteile auf verschiedenartige Bindungsarten zu verteilen. Es wäre natürlich auch wünschenswert, mit Hilfe physikalisch-chemischer Methoden einen Einblick in den Gehalt des Blutes und des Plasmas an Elektrolyten und Nichtelektrolyten zu erhalten. Als wichtigstes Ergebnis der physikalisch-chemischen Erforschung des Blutes

führen wir die sehr interessanten Beobachtungen *Hoebers*[1]) an, daß die Konzentration der Hydroxylionen im Blutserum und im Blute fast genau dieselbe ist wie im destillierten Wasser. Beide Flüssigkeiten sind somit von diesem Gesichtspunkte aus als neutral zu betrachten.

Das Blut enthält stets Zellen, und zwar rote und weiße Blutkörperchen. Während die letzteren echte Zellen darstellen, sind erstere beim Menschen und den Säugetieren nicht als vollwertige Zellgebilde aufzufassen. Sie besitzen nur in ihren Jugendstadien einen Kern, den sie mit dem Antritt ihrer Funktion im Blute selbst verlieren. Die roten Blutscheiben der Vögel, Reptilien, Amphibien und Fische sind dagegen beständig kernhaltig. Trotz ausgedehnter Untersuchungen herrscht noch wenig Klarheit über den chemischen Aufbau der roten Blutkörperchen. Wir kennen zwar die einzelnen Bausteine zum größten Teil recht gut, wissen jedoch nicht, in welcher Art sie untereinander in Beziehung stehen. Die roten Blutkörperchen besitzen auch keine eigentliche Zellmembran. Es wird angenommen, daß sie aus einem Stroma bestehen, das mit Zwischenflüssigkeit angefüllt ist.[2]) Ihre Hülle soll aus einer fettähnlichen Substanz bestehen, die eine halbdurchlässige Wand darstellt. Es ist sichergestellt, daß die roten Blutkörperchen, auch Erythrozyten genannt, nicht alle Stoffe aufnehmen. Sie lassen z. B. viele Salze nicht durch, während ihre Hülle für Wasser durchlässig ist. Bringt man die Erythrozyten in eine Salzlösung, so z. B. in eine Lösung von Kochsalz, deren osmotischer Druck dem des Plasmas des Blutes genau entspricht, dann bleiben die Blutkörperchen unverändert. Man nennt eine solche Lösung eine isotonische. Die betreffende Kochsalzlösung, die je nach den Tierspezies, deren Blut man untersucht, eine verschiedene Konzentration haben muß, nennt man „physiologische Kochsalzlösung". Sie entspricht bei den Säugetieren annähernd einer 0·9%igen Lösung. Wird der Salzgehalt erhöht, d. h. wird die Lösung hyperisotonisch, dann geben die roten Blutkörperchen Wasser ab, sie schrumpfen. Umgekehrt quellen sie in einer hypisotonischen Lösung unter Wasseraufnahme. Diese Quellung kann so weit gehen, daß der für die roten Blutkörperchen charakteristische Blutfarbstoff vom Stroma der Erythrozyten getrennt wird und in Lösung geht. Hierbei erfährt das Blut eine eigenartige Veränderung. Während es vorher undurchsichtig war, bildet es jetzt eine klare, durchsichtige, rot gefärbte Lösung. Für diese beiden Zustände haben sich die folgenden Namen eingebürgert. Das undurchsichtige Blut wird als deckfarben und

---

[1]) *Rudolf Hoeber:* Über die Hydroxylionen des Blutes. *Pflügers* Archiv. **81**. 522. 1900. — *Géza Farkas:* Über die Hydroxylion-Konzentration des Blutserums. Mathematikai és természettudományi értesitö. **21**. H. 1. 1902. — *P. Fraenkel:* Eine neue Methode zur Bestimmung der Reaktion des Blutes. *Pflügers* Archiv. **96**. 601. 1903.

[2]) *H. J. Hamburger:* Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften. J. F. Bergmann. Wiesbaden 1902. Bd. I. S. 161 ff. — Vgl. *Rollett:* Elektrische und thermische Einwirkungen auf das Blut und die Struktur der roten Blutkörperchen. *Pflügers* Archiv. 82. 199. 1900.

das durchsichtige als lackfarben bezeichnet.[1]) In letzterem findet man die des Hämoglobins beraubten Blutkörperchen als sog. Schatten, d. h. es ist nur noch das Stroma vorhanden. Die Schatten erscheinen unter dem Mikroskop als farblose, oft noch die Gestalt der Erythrozyten wiedergebende Gebilde. Die roten Blutkörperchen sind übrigens nicht für alle Substanzen undurchlässig. Harnstoff wird z. B. von den Blutscheiben aufgenommen. Fügt man Harnstoff zum Blut zu, dann verteilt er sich gleichmäßig auf die Blutkörperchen und das Plasma. Er übt in seinen Lösungen somit keinen osmotischen Druck auf die roten Blutkörperchen aus. Diese verhalten sich in Harnstofflösungen jeder beliebigen Konzentration wie in destilliertem Wasser. Sie geben ihr Hämoglobin ab. Diese Erscheinung fällt weg, wenn der Harnstoff einer isotonischen Kochsalzlösung zugefügt wird. Wir kennen Stoffe, welche sich in letzterer Beziehung anders verhalten als der Harnstoff. Hierher gehört z. B. das Ammoniumchlorid. Für dieses Salz sind die roten Blutkörperchen gleichfalls durchlässig. Das Hämoglobin geht jedoch auch in Lösung, wenn das Chlorammon einer isotonischen Kochsalzlösung zugefügt wird. Dieses Salz wirkt somit direkt giftig auf die Blutkörperchen selbst ein. Es sind zahlreiche Untersuchungen über die Permeabilität der roten Blutkörperchen ausgeführt worden. Einstweilen vermögen sie uns nur wenig über das Verhalten der Blutkörperchen im Blute selbst und gegenüber den im Plasma gelösten Stoffen auszusagen. Wir sind nicht berechtigt, die unter bestimmten Bedingungen erhaltenen Resultate ohne weiteres auf das Blut im lebenden Organismus selbst zu übertragen.

Der Austritt des Blutfarbstoffs aus den roten Blutkörperchen, ein Vorgang, den man Hämolyse nennt, kann durch die verschiedenartigsten Einwirkungen hervorgerufen werden, so z. B. durch Gefrierenlassen und Wiederauftauen des Blutes. Hämolyse wird ferner durch manche Stoffwechselprodukte von Bakterien und auch von höheren Pflanzen und ferner von Tieren hervorgerufen. Wir werden später noch eingehender auf diesen Prozeß zurückkommen.

Als der in seinen Funktionen beststudierte Bestandteil der roten Blutkörperchen ist der Blutfarbstoff, das Hämoglobin, zu bezeichnen. Wir sind ihm schon bei der Besprechung des Gaswechsels begegnet. Bevor wir auf die Erörterung seines chemischen Aufbaues eingehen, wollen wir noch die anderen erwähnten zelligen Bestandteile des Blutes, die weißen Blutkörperchen, betrachten und ferner einen Blick auf die Zusammensetzung des gesamten Blutes und seiner Bestandteile an einzelnen Stoffen werfen. Die weißen Blutkörperchen sind vollständig ausgerüstete Zellen. Sie sind nicht einheitlich, sondern finden sich in verschiedenen Formen. Es ist recht schwer, etwas über die „Laufbahn“ dieser weißen Blutkörperchen.

---

[1]) *Hans Koeppe:* Über das Lackfarbenwerden der roten Blutscheiben. *Pflügers* Archiv. **103**. 140. 1904. — Die semipermeable Wand der Erythrozyten. Ebenda. **107**. 86. 1905. — Lackfarbene Blutkörperchen, die wieder deckfarben werden. Ebenda. **107**. 183. 1905.

auch Leukozyten genannt, auszusagen. Auch ihre Funktion ist keineswegs befriedigend aufgeklärt. Man hat sie vielfach als Transportmittel bezeichnet. Es ist auch sehr wahrscheinlich, daß sie in dieser Funktion im Stoffwechsel der fixen Gewebszellen eine große Rolle spielen und den Stoffaustausch zwischen den Zellen verschiedener Organe vermitteln. Ihre Zahl kann unter bestimmten Verhältnissen in ganz erstaunlicher Weise anwachsen. Am auffallendsten ist diese Erscheinung bei Infektionen, bei denen der Infektionsherd unter normalen Umständen in der kürzesten Zeit von einem ganzen Wall von Leukozyten abgegrenzt sein kann. Sie sind keineswegs an die Blutbahn gebunden. Sie können diese verlassen und die Gewebe durchwandern. Die weißen Blutkörperchen nehmen im Blute eine ganz andere Stellung ein als die roten. Sie sind diesem nicht eigen, sondern sie benutzen gewissermaßen die Blutbahn als Vehikel. Sie treten in sie ein und verlassen sie ganz nach Belieben. Sie sind als selbstständige Wesen zu betrachten. Es geht dies schon daraus hervor, daß sie ganz unabhängig vom Nervensystem sind und sich selbstständig, wie die Amöben, durch Aussenden von Protoplasmafortsätzen vorwärts bewegen können. Es ist möglich, daß das Blut neben den nur zeitweilig in ihm verweilenden Leukozyten auch solche besitzt, die in engeren Beziehungen zu ihm stehen. Wir wissen einstweilen gar nicht, ob wir die weißen Blutkörperchen in ihrer Gesamtheit als physiologische Einheit zu betrachten haben, oder aber, ob einzelnen von ihnen besondere Aufgaben zufallen. Erfahrungen an pathologischen Prozessen machen es wahrscheinlich, daß den verschiedenen Formen von Leukozyten auch verschiedene Aufgaben zufallen. Unaufgeklärt ist die bei der Verdauung im Darm auftretende starke Anhäufung von Leukozyten. Es ist sehr wahrscheinlich, daß sie in irgend einer Weise in den ganzen Verdauungsprozeß eingreifen und vielleicht auch bei der Assimilation tätig sind. Daß sie direkt Stoffe aufnehmen und weiter transportieren können, beweisen beispielsweise die Beobachtungen bei der Eisenresorption. Es hält nicht schwer, besonders bei der Zufuhr von anorganischen Eisensalzen nach der Charakterisierung des Eisens mit Schwefelammon weiße Blutkörperchen aufzufinden, welche über und über mit Eisenteilchen beladen sind und diese den nächsten Lymphdrüsen zuführen. Es existieren viele Befunde, welche deutlich beweisen, daß die Leukozyten bestrebt sind, fremdartige Produkte aus dem Körper wegzuschaffen. Daß sie bei Infektionskrankheiten in der Art eine aktive Rolle spielen, daß sie die den Organismus schädigenden Stoffwechselprodukte der Mikroorganismen unschädlich zu machen suchen, darf wohl als sichergestellte Tatsache angenommen werden, wenn es auch zu weitgehend wäre, ihnen allein diese Fähigkeit zuzusprechen. Die Leukozyten haben auch die Aufgabe, tote Gewebe in ihre Bestandteile aufzulösen. Sehr interessant nach dieser Richtung ist die Auflösung der die Bronchien und ihre feinsten Verzweigungen erfüllenden Fibrinmassen bei der Pneumonie. Es tritt, wie wir schon früher erwähnt haben, ein regelrechter Verdauungsprozeß auf. Das Fibrin wird in seine Bausteine zerlegt, und diese gelangen zur Resorption.

Über den Aufbau der weißen Blutkörperchen können wir wenig aussagen. Sie enthalten als Zellen alle jene Bestandteile, welche wir bei diesen zu finden gewohnt sind. Mit ihrer Aufzählung ist vorläufig wenig anzufangen, weil wir einstweilen doch nicht imstande sind, aus ihnen und ihrer Einfügung in die übrigen Bausteine des Protoplasmas und des Kernes irgendwelche Schlüsse auf die Beteiligung dieses oder jenes Stoffes an bestimmten Funktionen zu ziehen. Sobald unsere Forschung die Zellgrenze überschreitet, beginnen die Rätsel.

Im Anschluß an die Leukozyten wollen wir noch auf die schon erwähnten Blutplättchen zurückkommen. Sie stellen blasse, farblose, klebrige Scheibchen von runder Form dar. Sie sollen alle Kennzeichen einer echten Zelle besitzen und auch aktiver, amöboider Bewegungen fähig sein. Sie spielen unzweifelhaft bei der Blutgerinnung eine Rolle. Es ist jedoch vorläufig noch strittig, an welchem Punkte des ganzen Gerinnungsvorganges ihre Wirkung einsetzt.

Kehren wir nun zurück zu der Zusammensetzung des Blutes selbst. Wir müssen gleich betonen, daß das Blut als solches zu quantitativen Bestimmungen seiner Bestandteile fast gar nicht verwendet worden ist. Fast stets wurde defibriniertes Blut den nach dieser Richtung hin unternommenen Untersuchungen zugrunde gelegt. Zunächst interessiert uns das Verhältnis, in dem die Formelemente zum Serum in diesem stehen. Es wechselt je nach der Tierart und zeigt auch bei einer und derselben Tierspezies Schwankungen. Die Bestimmungen der Blutkörperchenmenge und der Menge des Serums ist übrigens keine ganz exakte. Sie ist eine indirekte. Wir wollen hier kurz diejenige Methode erwähnen, welche den unten mitgeteilten Blutanalysen als Grundlage diente. Sie ist von *Hoppe-Seyler*[1]) eingeführt worden. Die Blutkörperchen lassen sich durch Zentrifugieren vom Serum abtrennen. Durch wiederholtes Aufrühren in einer isotonischen Kochsalzlösung und erneutes Zentrifugieren können die noch zwischen den einzelnen Blutkörperchen sich befindlichen Serummengen entfernt werden. In diesen Blutkörperchen können wir nun die Summe des Hämoglobins und der Eiweißsubstanzen bestimmen. Wird außerdem der Gehalt an Hämoglobin und Eiweiß im Gesamtblut und der Eiweißgehalt des Serums ermittelt, so läßt sich aus diesen Werten das Gewichtsverhältnis von Serum und Blutkörperchen im Gesamtblut feststellen. Wir führen hier ein Beispiel an[2]):

1000 *g* defibriniertes Rinderblut enthielten im Mittel 172·9 *g* Hämoglobin + Eiweiß.

In 1000 *g* Blutkörperchen wurden gefunden 124·0 *g* Hämoglobin + Eiweiß. 1000 *g* Serum enthielten 72·5 *g* Eiweiß.

Im Serum von 1000 *g* Blut waren somit enthalten 172·9 — 124·0 = 48·9 *g* Eiweiß.

[1]) *F. Hoppe-Seyler:* Handbuch der physiol. u. pathol. chemischen Analyse. S. 272. 5. Aufl., S. 441. Berlin. Hirschwald. 1883.

[2]) Vgl. *Emil Abderhalden:* Zur quantitativen Analyse des Blutes. Zeitschrift f. physiol. Chemie. 23. 521. 1897 und: Zur quantitativen vergleichenden Analyse des Blutes. Ebenda. 25. 67. 1898.

Somit berechnet sich die Menge des Serums in 1000 *g* des defibrinierten Blutes, wie folgt:

$$\frac{48 \cdot 9}{72 \cdot 5} \cdot 100 = 674 \cdot 5 ‰ \text{ Serum.}$$

$$1000 - 674 \cdot 5 = 325 \cdot 5 ‰ \text{ Blutkörperchen.}$$

Hat man das Mengenverhältnis zwischen Serum und Blutkörperchen festgestellt, so läßt sich nach Ausführung der Analyse des Gesamtblutes und des Serums die Verteilung der einzelnen Bestandteile in den roten Blutkörperchen berechnen.

Daß diese Methode natürlich innerhalb gewisser Grenzen recht brauchbare Resultate gibt, hat *G. v. Bunge*[1]) auf Grund folgender Beobachtung bewiesen. Die Blutkörperchen des Schweineblutes besitzen kein Natron. Führt man die Berechnung der Verteilung von Serum und Blutkörperchen in der Art aus, daß man den Gehalt des Blutes und des Serums an Natron ermittelt, dann kommt man zu ganz ähnlichen Werten, wie in dem angeführten Falle.

Bunge fand in 1000 *g* des defibrinierten Schweineblutes 2·406 *g* Na_2O
im Serum . . . . 4·272 *g* Na_2O

Daraus berechnen sich $\frac{2 \cdot 406}{4 \cdot 272} \cdot 100 = 563 ‰$ Serum

$1000 - 563 = 437 ‰$ Blutkörperchen.

Wurde der Berechnung der Gehalt an Eiweiß, wie oben angeführt, zugrunde gelegt, so ergaben sich die folgenden Werte: 566‰ Serum und 434‰ Blutkörperchen.

Wir lassen im folgenden die Blutanalyse einiger Tierspezies folgen[2]), indem wir nochmals ausdrücklich auf den nur relativen Wert derartiger Aschenanalysen aufmerksam machen, andrerseits jedoch hervorheben, daß sie als Grundlage zu verschiedenen Fragestellungen wohl dienen können und auch gedient haben und vor allen Dingen einstweilen die Methoden noch nicht derartige sind, um eine solche Analyse nach allen Richtungen hin fruchtbringend zu gestalten.

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß das Serum der verschiedenen Tierarten recht ähnlich zusammengesetzt ist. In der Zusammensetzung des Gesammtblutes und der Blutkörperchen zeigen sich jedoch beträchtliche Unterschiede. Es ist von Interesse, daß das Blut verwandter Tiere recht ähnlich zusammengesetzt ist. Dies ergibt sich, wenn wir z. B. die Mengenverhältnisse der einzelnen Bestandteile in den Blutkörperchen einerseits bei den Karnivoren und andrerseits bei den Wiederkäuern betrachten. Gewiß nicht ohne Bedeutung ist der Umstand, daß die Blutkörperchen der Karnivoren und der Wiederkäuer viel Natron enthalten, während es denjenigen des Pferdes, Schweines und Kaninchens völlig fehlt. Den Blutkörperchen scheinen gewisse Bestandteile, wie Zucker, Fett und Kalk zu fehlen. Es ist fraglich, ob wir berechtigt sind, eine völlige Abwesenheit dieser Stoffe anzunehmen. Die angewandte Methode war nicht

[1]) *G. Bunge:* Zur quantitativen Analyse des Blutes. Zeitschr. f. Biol. **12**. 191. 1876.
[2]) *Emil Abderhalden:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **25**. 67. 1898.

	Rind	Stier	Schaf I	Schaf II	Ziege	Pferd I	Pferd II	Schwein	Kaninchen	Hund I	Hund II	Katze
I. 1000 Gewichtsteile Blut enthalten:												
Wasser	808·9	814·84	821·67	824·55	803·89	749·02	795·01	790·565	816·92	810·05	792·01	795·54
Feste Stoffe	191·1	185·16	178·33	175·45	196·11	250·98	204·99	209·435	183·08	189·95	207·99	204·46
Hämoglobin	103·10	106·4	92·9	102·8	112·58	166·9	125·8	142·2	123·5	133·4	145·6	143·2
Eiweiß	69·80	61·79	70·85	58·66	69·72	69·7	62·70	46·61	25·02	39·68	36·41	44·78
Zucker	0·7	0·68	0·732	0·708	0·829	0·526	0·900	0·686	1·026	1·09	0·72	0·851
Cholesterin	1·935	1·209	1·332	2·038	1·299	0·346	0·576	0·444	0·611	1·298	0·922	0·895
Lecithin	2·349	2·197	2·220	2·417	2·466	2·913	2·982	2·309	2·827	2·052	1·994	2·325
Fett	0·567	2·363	0·937	0·864	0·535	0·611	0·534	1·095	0·734	0·631	0·914	0·373
Fettsäuren	—	0·495	0·488	0·490	0·395	—	0·387	0·475	0·507	0·759	0·684	0·280
Phosphorsäure als Nukleïnsäure	0·0267	0·0283	0·0285	0·0344	0·039	0·060	0·059	0·0578	0·055	0·054	0·054	0·072
Natron	3·635	3·712	3·638	3·677	3·579	2·691	2·630	2·406	2·785	3·675	3·657	3·686
Kali	0·407	0·407	0·405	0·408	0·396	2·738	1·475	2·309	2·108	0·251	0·258	0·260
Eisenoxyd	0·544	0·562	0·492	0·545	0·547	0·828	0·592	0·696	0·615	0·641	0·706	0·694
Kalk	0·069	0·064	0·070	0·069	0·066	0·051	0·054	0·068	0·072	0·062	0·049	0·053
Magnesia	0·0356	0·036	0·033	0·033	0·040	0·064	0·066	0·0889	0·057	0·052	0·054	0·059
Chlor	3·079	3·081	3·080	3·091	2·923	2·785	2·384	2·690	2·898	2·935	2.908	2·815
Phosphorsäure in der Gesamtasche	0·4038	0·392	0·412	0·391	0·397	1·120	1·126	1·007	0·986	0·809	0·812	0·830
Anorg. Phosphorsäure	0·1711	0·174	0·190	0·145	0·142	0·806	0·807	0·749	0·685	0·576	0·583	0·555
II. 1000 Gewichtsteile Serum enthalten:												
Wasser	913·64	913·38	917·44	916·81	907·69	902·05	915·06	917·610	925·60	923·98	923·02	926·93
Feste Stoffe	86·36	86·62	82·56	83·19	92·31	97·95	84·94	82·390	74·40	76·02	76·98	73·07
Eiweiß	72·5	69·73	67·50	68·40	78·07	84·24	70·82	67·741	53·57	60·14	61·12	58·60
Zucker	1·05	1·02	1·06	1·04	1·26	1·176	1·49	1·212	1·65	1·83	1·32	1·52
Cholesterin	1·238	0·901	0·879	1·309	1·070	0·298	0·521	0·409	0·547	0·709	0·658	0·600
Lecithin	1·675	1·869	1·709	1·599	1·727	1·720	1·746	1·426	1·760	1·699	1·755	1·716
Fett	0·926	3·542	1·352	1·262	0·624	1·300	0·834	1·956	1·193	1·051	1·642	0·788

Fettsäuren	—	0·743	0·710	0·721	0·611	—	0·604	0·794	0·809	1·221	1·254	0·499
Phosphorsäure als Nukleïnsäure	0·0133	0·0134	0·0106	0·0161	0·018	0·020	0·015	0·0218	0·025	0·016	0·017	0·016
Natron	4·312	4·316	4·303	4·285	4·326	4·434	4·358	4·251	4·442	4·263	4·293	4·439
Kali	0·255	0·262	0·256	0·254	0·246	0·263	0·254	0·270	0·259	0·226	0·259	0·262
Eisenoxyd	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kalk	0·1194	0·111	0·117	0·131	0·121	0·1113	0·111	0·122	0·116	0·113	0·111	0·110
Magnesia	0·0446	0·042	0·041	0·041	0·041	0·045	0·046	0·0413	0·046	0·040	0·046	0·043
Chlor	3·69	3·686	3·711	3·697	3·691	3·726	3·655	3·627	3·883	4·023	4·138	4·170
Phosphorsäure in der Gesamtasche	0·244	0·235	0·232	0·240	0·237	0·240	0·242	0·1972	0·242	0·242	0·250	0·236
Anorg. Phosphorsäure	0·0847	0·062	0·073	0·085	0·070	0·0715	0·076	0·0524	0·064	0·080	0·082	0·071

III. 1000 Gewichtsteile Blutkörperchen enthalten:

Wasser	591·858	618·63	604·79	627·78	608·72	613·15	613·20	625·61	633·53	644·26	627·16	624·17
Feste Stoffe	408·141	381·39	395·23	372·24	391·30	386·84	386·82	374·38	366·48	355·75	372·85	375·82
Hämoglobin	316·74	318·27	303·29	322·05	324·02	315·08	316·31	326·82	331·90	327·52	328·81	329·95
Eiweiß	64·20	46·00	78·45	37·90	54·03	56·78	50·41	19·19	12·22	9·918	5·32	26·774
Zucker	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cholesterin	3·379	1·824	2·360	3·593	1·730	0·388	0·661	0·489	0·720	2·155	1·255	1·281
Lecithin	3·748	2·850	3·379	4·163	3·856	3·973	4·855	3·456	4·627	2·568	2·296	3·119
Fett	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Fettsäuren	—	—	—	—	—	—	0·0603	0·062	—	0·088	—	—
Phosphorsäure als Nukleïnsäure	0·0546	0·0580	0·069	0·0736	0·0806	0·095	0·125	0·1045	0·107	0·110	0·101	0·145
Natron	2·2322	2·509	2·135	2·380	2·174	—	—	—	—	2·821	2·856	2·705
Kali	0·722	0·696	0·744	0·739	0·679	4·935	3·326	4·957	5·229	0·289	0·257	0·258
Eisenoxyd	1·671	1·681	1·606	1·707	1·575	1·563	1·488	1·599	1·652	1·573	1·594	1·599
Kalk	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Magnesia	0·0172	0·026	0·016	0·0187	0·0403	0·0809	0·098	0·150	0·077	0·071	0·065	0·0806
Chlor	1·8129	1·878	1·651	1·801	1·480	1·949	0·460	1·475	1·236	1·352	1·361	1·048
Phosphorsäure in der Gesamtasche	0·7348	0·705	0·822	0·714	0·699	1·901	2·466	2·058	2·244	1·635	1·519	1·605
Anorg. Phosphorsäure	0·3502	0·397	0·455	0·275	0·279	1·458	1·916	1·653	1·733	1·298	1·214	1·186

fein genug, um hier eine Entscheidung herbeizuführen. Allerdings spricht der immer wiederkehrende Befund sehr für die Richtigkeit der Beobachtung. Wir wollen daran erinnern, daß in neuerer Zeit auch Glukuronsäure in den Blutkörperchen aufgefunden worden ist.

Das Serum ist je nach den Ernährungsverhältnissen in gewissen Grenzen Schwankungen unterworfen. Sie kommen namentlich im Eiweißgehalt zum Ausdruck. Im Hunger sinkt die Menge des Albumins und gleichzeitig steigt der Globulingehalt.[1])

Wir wollen noch erwähnen, daß die Blutmenge verschiedener Tiere bestimmt worden ist, und zwar auf folgender Grundlage. Es wird dem betreffenden Tier eine Blutprobe entnommen und hierauf nach dem Verbluten das ganze Gefäßsystem mit Wasser ausgespült, bis dieses klar und ungefärbt abläuft. Das Spülwasser wird nun mit dem beim Verbluten gewonnenen Blute vereinigt und das Volumen der gesamten Flüssigkeitsmenge bestimmt. Nun wird die zuerst entnommene Blutprobe solange mit Wasser verdünnt, bis ihre Farbe mit der genannten Flüssigkeit übereinstimmt. Aus diesen Werten läßt sich die Blutmenge leicht berechnen.[2])

Diese Methode ist übrigens nicht sehr genau und mit mehreren Fehlerquellen behaftet. Es ist nicht möglich, durch die Ausspülung der Gefäße wirklich alles Blut aus dem Körper zu entfernen. Beim Hunde ist die Blutmenge auf 7—9%, bei Kaninchen auf 5—9% des Körpergewichtes angegeben werden und beim Menschen auf $^1/_{16}$—$^1/_{30}$ des Körpergewichtes.

Beim Menschen wird die Mittelzahl des Gehaltes eines Kubikmillimeter Blutes an roten Blutkörperchen für männliche Individuen auf 5,000.000 und für weibliche auf 4,500.000 angegeben. Auf 350—500 rote Blutkörperchen wird im allgemeinen ein weißes gerechnet. Selbstverständlich sind diese Werte je nach dem Gefäßbezirk, dem die Blutproben entnommen werden, schwankende. Wir wissen auch, daß sich bestimmte Einflüsse in hohem Maße geltend machen können. So ist bekannt, daß durch erhöhte Wasserabgabe das Blut eindicken kann, ganz denselben Effekt hat länger dauernde Inanition. Auch durch vasomotorische Einflüsse können Unterschiede in der Blutzusammensetzung des ganzen Organismus vorgetäuscht werden. Mehr und mehr hat man klar erkannt, daß es unzulässig ist, aus der Untersuchung einzelner Blutproben Rückschlüsse auf das Verhalten des Gesamtblutes zu ziehen. Am einwandfreiesten ist natürlich stets dessen Berücksichtigung als Ganzes. Ist dies nicht möglich, dann müssen mehrere Blutuntersuchungen mit verschiedenen Proben der Beurteilung eines bestimmten Blutbefundes zugrunde gelegt werden, und selbst dann muß man sich stets klar bewußt sein, daß man es nur mit relativen Werten zu tun hat.

---

[1]) *Albrecht Burckhardt:* Beiträge zur Chemie und Physiologie des Blutserums. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **16**. 322. 1883. — *Johann Lewinski:* Beobachtungen über den Gehalt des Blutplasmas an Serumalbumin, Serumglobulin und Fibrinogen. *Pflügers* Archiv. **100**. 611. 1903.

[2]) Vgl. u. a.: *Franz Müller:* Ein Beitrag zur Methode der Bestimmung der Gesamtblutmenge. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1901**. 459.

Vorlesung XXIV.

Blut und Lymphe.

Bei der Besprechung des Gaswechsels im tierischen Organismus haben wir auf die wichtige Rolle der roten Blutkörperchen in diesem Prozesse aufmerksam gemacht und namentlich auf ihre Bedeutung in der Sauerstoffübertragung hingewiesen. Wir haben auch der wichtigen Tatsache gedacht, daß die roten Blutkörperchen nicht als solche Sauerstoff binden, sondern daß diese Fähigkeit sich auf einen in ihnen befindlichen Farbstoff, das Hämoglobin, lokalisieren läßt. Dieses stellt keine einfache Verbindung dar. Es besteht aus zwei Komponenten, die nach ihrer chemischen Natur ganz verschiedenen Körperklassen angehören. Der eine, das Globin, ist ein Proteïn. Es ist seines hohen Gehaltes an Basen und speziell an Histidin wegen zu den Histonen gerechnet worden. Wir haben bereits betont, daß diese Einteilung nur eine vorläufige genannt werden kann. Im übrigen zeigt das Globin dieselben Bausteine wie die gewöhnlichen Proteïne.[1]) Der zweite Komponent, der sich vom Globin ziemlich leicht abtrennen läßt, ist eisenhaltig und wird Hämochromogen genannt. Bei Gegenwart von Sauerstoff wird dieses leicht zu Hämatin oxydiert. Trotz zahlreicher Untersuchungen sind unsere Kenntnisse über die Art der Bindung zwischen dem Globin und dem Hämochromogen noch ganz unvollkommen. Wir wissen nur, daß aus dem Hämoglobin sich etwa 4% Hämochromogen abspalten lassen[2]); es ist uns jedoch gänzlich unbekannt, ob wir berechtigt sind, anzunehmen, daß ein Globinmolekül mit einem Molekül des eisenhaltigen Anteils des Hämoglobins in Verbindung tritt, oder ob nicht vielmehr mehrere Eiweißpaarlinge mit einem Molekül Hämochromogen zusammentreten. Es liegt auch kein zwingender Beweis für die Annahme vor, daß das Globin überhaupt eine einheitliche Verbindung darstellt. Wir heben diese zum Teil bereits erörterten Unsicherheiten absichtlich nochmals hier hervor, weil gerade das Hämoglobin zumeist als Grundlage für die Berechnung des Molekulargewichtes der Proteïne gewählt worden ist.

Die Sauerstoffverbindung des Hämoglobins, das Oxyhämoglobin, läßt sich sehr leicht in Kristallform darstellen. Beim Eichhörnchen kristalli-

[1]) *Emil Abderhalden:* Hydrolyse des kristallisierten Oxyhämoglobins aus Pferdeblut. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **37**. 484. 1903.

[2]) *Fr. N. Schulz:* Der Eiweißkörper des Hämoglobins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **24**. 449. 1898.

siert es in sechseitigen Tafeln des hexagonalen Systems, bei den übrigen Tierarten in Nadeln, Prismen, Tetraëdern oder Tafeln des rhombischen Systems. Die Löslichkeit der Oxyhämoglobine verschiedener Tierarten in Wasser ist eine recht verschiedene. So ist z. B. das Oxyhämoglobin des Hundes schwerer löslich als das der Katze.[1]) Leicht löslich und deshalb auch schwerer darstellbar sind die Oxyhämoglobine des Menschen-, Rinder- und Schweineblutes.[2]) Man hat versucht, aus der elementaren Zusammensetzung der Oxyhämoglobine verschiedener Tierarten Schlüsse auf deren Einheitlichkeit resp. Verschiedenheit zu ziehen. Wir geben einige dieser Analysen in der folgenden Tabelle wieder, möchten jedoch nicht versäumen, auch an dieser Stelle ausdrücklich zu betonen, daß bei so komplizierten Verbindungen Elementaranalysen nach keiner Richtung hin etwas beweisen. Selbst wenn es gelingen wird, das Hämoglobin quantitativ in seine Bausteine zu zerlegen, werden wir in gleichen Mengenverhältnissen derselben gleichfalls noch lange nicht einen Beweis für die Einheitlichkeit verschiedener Hämoglobinarten erblicken dürfen. Die verschiedenen Aminosäuren können immer noch in verschiedener Reihenfolge im Globinmolekül gebunden sein, ganz abgesehen von der großen Zahl anderer Isomerien. Wir halten es für durchaus notwendig, scharf hervorzuheben, daß die Elementaranalysen von Eiweißkörpern und deren komplizierteren Spaltprodukten stets nur mit der größten Kritik zu Schlußfolgerungen und Fragestellungen zu verwerten sind und ihr Wert auf alle Fälle ein sehr geringer ist.

Elementaranalysen des Oxyhämglobins

in Prozenten

	C	H	N	S	O	Fe	P
des Pferdes . . .	54·75	6·98	17·35	0·42	20·12	0·38	0 [3])
„ Hundes . . .	54·57	7·22	16·38	0·57	20·43	0·34	0 [4])
der Katze	54·60	7·25	16·52	0·62	20·66	0·35	0 [6])
des Schweines . .	54·17	7·38	16·23	0·66	21·37	0·43	0 [5])
„ Rindes . . .	54·42	7·18	17·45	0·48	20·07	0·40	0 [5])
„ Meerschweinchens	54·12	7·36	16·78	0·58	20·68	0·48 [7])	
„ Eichhörnchens .	54·09	7·39	16·09	0·59	21·44	0·4 [7])	
der Gans	54·26	7·10	16·21	0·54	20·69	0·43	0·34 [7])
des Huhnes . . .	52·47	7·19	16·45	0·86	22·5	0·34	0·197 [4])

[1]) *Emil Abderhalden:* Die Bestimmung des Hämoglobins im Katzenblute. Zeitschrift f. physiol. Chemie. **24**. 545. 1898 und *Fr. Krüger:* Beiträge zur Kenntnis des venösen und arteriellen Blutes. Zeitschr. f. Biol. **26**. 469. 1890 und Zeitschr. f. physiol. Chemie. **25**. 256. 1898.

[2]) *G. Hüfner:* Beiträge zur Lehre vom Blutfarbstoff. Beiträge zur Physiologie. *Carl Ludwig* zu seinem 70. Geburtstag gewidmet von seinen Schülern. 1887.

[3]) *Emil Abderhalden:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **37**. 484. 1903.

[4]) *Alfred Jaquet:* Beiträge zur Kenntnis des Blutfarbstoffes. Diss. Basel. 1889 und Zeitschr. f. physiol. Chemie. **12**. 285. 1888.

[5]) *J. C. Otto:* Über das Oxyhämoglobin des Schweines. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **7**. 57. 1882.

[6]) Nach eigenen Analysen.

[7]) *F. Hoppe-Seyler:* Medizinisch-chemische Untersuchungen. S. 366. 1868.

Wir können diesen Analysen entnehmen, daß das Hämoglobin der Säugetiere die Elemente C, H, N, S, O und Fe enthält, während im Vogeloxyhämoglobin außerdem noch Phosphor aufgefunden worden ist. Es ist sehr fraglich, ob dieser Gehalt an Phosphor eine Eigentümlichkeit des Vogelhämoglobins darstellt, oder ob er nicht vielmehr von einer Verunreinigung herrührt. Wir erinnern daran, daß die roten Blutkörperchen der Vögel kernhaltig sind und viel Nukleïnsubstanzen besitzen. Es ist wohl möglich, daß eine Beimengung solcher den Phosphorgehalt des Hämoglobins der untersuchten Vogelarten vortäuscht. Es wird diese Annahme um so wahrscheinlicher, wenn wir hervorheben, daß das Oxyhämoglobin der Vögel bis jetzt nicht in so einwandfreier Weise dargestellt und gereinigt worden ist, wie das der Säugetiere, und wir nochmals betonen, daß unter dem Mikroskop prachtvoll ausgebildete Hämoglobinkristalle ganz beträchtliche Mengen von Verunreinigungen in sich einschließen können. Im Hämoglobin des Pferdes, des Schweines und Rindes kommen auf je ein Atom Eisen zwei Atome Schwefel, beim Hunde verhalten sich Eisen und Schwefel wie 1 : 3. Wir wollen noch erwähnen, daß die verschiedenen Oxyhämoglobinarten einen verschiedenen Gehalt an Kristallwasser aufweisen. Es ist noch unentschieden, ob wir berechtigt sind, das Oxyhämoglobin einer und derselben Tierart als gleichartig aufzufassen. *Chr. Bohr*[1]) vertritt die Ansicht, daß dies nicht der Fall ist. Er glaubt, durch die Bestimmung des Sauerstoffbindungsvermögens verschiedener Kristallfraktionen einer und derselben Blutart bewiesen zu haben, daß Unterschiede vorhanden sind, während *Hüfner*[2]), dem wir die eingehendsten und sorgfältigsten Untersuchungen gerade dieser Fragen verdanken, eine solche Annahme für nicht berechtigt hält. Es muß zugegeben werden, daß es nicht leicht ist, den einwandfreien Beweis zu erbringen, daß ein festgestellter Unterschied nach irgend einer Richtung wirklich verschiedenen Oxyhämoglobinen entspricht. Es ist immer die Möglichkeit vorhanden, daß sekundäre Veränderungen des untersuchten Oxyhämoglobins die beobachteten Differenzen bedingen.

Über die Art der Bindung des Sauerstoffs im Hämoglobin haben wir bereits gesprochen und nachgewiesen, daß nur das Hämochromogen daran beteiligt ist und in diesem dem Eisen eine große Bedeutung zufällt.

Das Oxyhämoglobin ist durch sein spektroskopisches Verhalten in sehr charakteristischer Weise ausgezeichnet. Eine verdünnte Lösung zeigt im Spektrum zwei Absorptionsstreifen in Gelb und Grün zwischen den *Fraunhofer*schen Linien D und E. Der bei der Linie D liegende Streifen ist schmäler als der zweite, der bei der Linie E sich befindet. Dasselbe Verhalten zeigt infolge seines Gehaltes an Oxyhämoglobin auch das arterielle Blut. Wir wollen hier gleich anfügen, daß das reduzierte Oxy-

---

[1]) *Christian Bohr:* Sur les combinaisons de l'hémoglobine avec l'oxygène. Extrait du Bulletin de l'Académie Royale Danoise des sciences. 1900 und: Über die Verbindungen des Hämoglobins mit Sauerstoff. Zentralbl. f. Physiol. **4**. 249. 1890.

[2]) *G. Hüfner:* Neue Versuche zur Bestimmung der Sauerstoffkapazität des Blutfarbstoffes. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1894**. 130.

hämoglobin, das eigentliche Hämoglobin, ebenfalls charakteristische Absorptionsbänder besitzt. Eine Lösung von Hämoglobin von nicht zu großer Konzentration zeigt einen einzigen, breiten, nicht scharf begrenzten Streifen zwischen D und E, und zwar ragt er über die Linie D hinaus in den Rest des Spektrums hinein. Ein ähnliches Bild liefert das venöse Blut, das zwar, wenn es sich nicht geradezu um Erstickungsblut handelt, stets noch Oxyhämoglobin enthält. Die Hauptmasse des Oxyhämoglobins ist jedoch reduziert. Infolgedessen hat das venöse Blut nicht die hellrote Farbe des arteriellen. Es ist dunkler und mehr violett gefärbt. Die Farbennuance wechselt natürlich nach dem Verhältnis, in dem das Oxyhämoglobin zum Hämoglobin sich befindet. Das Hämoglobin ist leichter löslich in Wasser. Es kann aus diesem Grunde schwieriger in Kristallform gebracht und in solcher aufbewahrt werden. Es läßt sich aus Oxyhämoglobin leicht gewinnen, sei es, daß diesem im Vakuum oder durch Durchleiten eines indifferenten Gases durch seine Lösung der Sauerstoff entzogen wird, sei es, daß Reduktionsmittel angewendet werden. Es lassen sich ganz prachtvolle Hämoglobinkristalle auch erhalten, wenn eine Oxyhämoglobinlösung in einem zugeschmolzenen Glasrohre aufbewahrt wird.[1]) Der Sauerstoff des Oxyhämoglobins wird allmählich verbraucht, es tritt Reduktion zu Hämoglobin ein.

An Stelle von Sauerstoff kann auch Kohlenoxyd[2]) in das Hämoglobinmolekül eingeführt werden. Offenbar tritt es an derselben Stelle in das Molekül ein, wie der Sauerstoff, denn es verdrängt diesen bei seiner Einwirkung auf Oxyhämoglobin und macht es, falls nicht Sauerstoff in größerer Menge zugegen ist, unfähig, Sauerstoff zu binden. Auf diesem Verhalten beruht die giftige Wirkung des Kohlenoxyds. Das Kohlenoxydhämoglobin kann in Kristallform erhalten werden. Seine Kristalle sind denen des Oxyhämoglobins isomorph. Sein Spektrum gleicht dem des letzteren ganz außerordentlich. Es zeigt auch zwei Absorptionsstreifen, die jedoch etwas mehr nach dem violetten Teile des Spektrums verschoben sind. Durch Einwirkung von Reduktionsmitteln tritt die beim Oxyhämoglobin besprochene Veränderung des Spektrums nicht ein. Die beiden Absorptionsstreifen gehen nicht in einen über, wenigstens nicht nach kurzer Zeit.

Auch mit Stickoxyd[3]) kann sich Hämoglobin verbinden, und zwar kann dieses das Kohlenoxyd aus seiner Verbindung verdrängen. Das Stick-

---

[1]) *G. Hüfner:* Über kristallinisches Hämoglobin. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 4. 382. 1880. — Läßt man das Glasrohr bei 4° C ein bis zwei Wochen an einem ganz ruhigen Orte liegen, dann können Kristalle von 1—2 *cm* Länge gezogen werden.

[2]) Vgl. *G. Hüfner:* Über die Löslichkeit des Kohlenoxydgases in Hämoglobinlösungen. Archiv f. (Anat. und) Physiol. **1895**. 209 und: Versuche über die Dissoziation der Kohlenoxydverbindung des Blutfarbstoffes; nebst einigen Bemerkungen über Ursache und Dauer der Giftwirkung der Alkaloide. Ebenda. **1895**. 213. — *G. Hüfner* und *W. Küster:* l. c. Ebenda. **1904**. 387.

[3]) *L. Hermann:* Archiv f. (Anat. und) Physiol. 1865. 469. — *G. Hüfner* und *Béla Reinbold:* Absorptiometrische Bestimmungen der Menge des Stickoxyds, die von der Gewichtseinheit Methämoglobin gebunden wird. Archiv f. (Anat. und) Physiol. **1904**. Suppl. II. 391.

oxydhämoglobin kristallisiert gleichfalls und ist sehr beständig. Es zeigt dem Oxyhämoglobin recht ähnliche Absorptionsstreifen, sie sind nur etwas blasser. Es läßt sich noch weniger als das Kohlenoxydhämoglobin reduzieren.

Bei der Einwirkung von Schwefelwasserstoff[1]) auf Oxyhämoglobin tritt zunächst Hämoglobin auf. Nach einiger Zeit beobachtet man eine mehr und mehr zunehmende Grünschwarzfärbung, die sehr an kolloidal gefälltes Schwefeleisen erinnert. Diese grüne Verfärbung wird auf die Bildung eines Sulfhämoglobins zurückgeführt. Es ist übrigens noch nie rein dargestellt worden. Es unterscheidet sich vom Hämoglobin vor allem durch sein spektrales Verhalten. Es zeigt einen Streifen im Grün und einen im Orangerot, zwischen C und D. Wirkt Schwefelwasserstoff bei Gegenwart von Sauerstoff auf Hämoglobin ein, so kann schließlich eine völlige Zerstörung des Hämoglobins eintreten, so daß das für dieses und seine Abkömmlinge charakteristische Spektrum gänzlich verschwindet.

Eine ganz andere Stellung als die eben aufgeführten Verbindungen des Hämoglobins nimmt das Karbohämoglobin ein, indem die Kohlensäure und der Sauerstoff nicht an derselben Stelle des Hämoglobinmoleküls eintreten. Sie werden ganz unabhängig nebeneinander aufgenommen. Die Kohlensäure wird offenbar vom Globin gebunden, der Sauerstoff bekanntlich vom Hämochromogen.

Eine Sonderstellung nimmt auch das Methämoglobin[2]) ein. Es entspricht dem Oxyhämoglobin in seiner Zusammensetzung und unterscheidet sich von diesem rein äußerlich nur dadurch, daß es den Sauerstoff in viel festerer Bindung enthält als das Oxyhämoglobin. Es entsteht aus letzterem direkt bei längerem Liegen. Es läßt sich auch durch die Einwirkung verschiedener Agentien, wie Jod, Chlorate, Permanganate, Nitrite, Nitrate, Palladiumwasserstoff, Pyrogallol, Hydrochinon, Ozon auf Oxyhämoglobin darstellen. Methämoglobinbildung ist auch bei der Einwirkung von Anilin, Toluidin, Azetanilid, Azetphenetidin, Glyzerin beobachtet worden. Auch im zirkulierenden Blute kann durch diejenigen Stoffe, welche wie Amylnitrit, Nitrobenzol und Antifebrin in die Blutkörperchen einzudringen vermögen, Methämoglobin gebildet werden.

Dem Methämoglobin kann der Sauerstoff durch Druckverminderung nicht entzogen werden. Es ist vorläufig nicht erwiesen, wie diese Um-

[1]) *F. Hoppe-Seyler:* Einwirkung des Schwefelwasserstoffgases auf das Blut. Zentralbl. f. die medizin. Wissensch. **1863**. Nr. 28. S. 433. — *Trasaburo Araki:* Über den Blutfarbstoff und seine näheren Umwandlungsprodukte. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **14**. 405. 1890. — *Erich Harnack:* Über die Einwirkung des Schwefelwasserstoffs und der Säuren auf den Blutfarbstoff. Ebenda. **26**. 558. 1898/99.

[2]) *F. Hoppe-Seyler:* l. c. Zentralbl. f. die mediz. Wisschensch. **1863**. Nr. 28. — *G. Hüfner:* Über kristallinisches Methämoglobin vom Hunde. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 8. 366. 1884. — *G. Hüfner* und *J. G. Otto:* Über kristallinisches Methämoglobin. Ebenda. **7**. 65. 1882/83. — *Axel Jäderholm:* Über Methämoglobin: Zeitschr. f. Biol. **16**. 1. 1880. Ebenda. **20**. 419. 1884. — *Richard v. Zeyneck:* Neue Beobachtungen und Versuche über das Methämoglobin und seine Bildungsweise. Archiv f. (Anat. und) Physiol. **1899**. 460.

lagerung des Oxyhämoglobins in Methämogloblin erfolgt. Sichergestellt ist nur, daß beide gleiche Sauerstoffmengen enthalten. Das Methämoglobin kann durch Reduktionsmittel in Hämoglobin übergeführt werden. Es kristallisiert in braunroten Nadeln, Prismen und auch in sechsseitigen Tafeln. Man erhält sie am leichtesten, wenn man zu einer Lösung von Oxyhämoglobin Ferricyankaliumlösung und nach dem Abkühlen auf 0° $^1/_4$ Volumen Alkohol zusetzt. In saurer Lösung zeigt das Methämoglobin einen Absorptionsstreifen im Orangerot, zwischen C und D. Ein zweiter schwächerer Streifen findet sich im Hellblauen zwischen G und F. Außer diesen Absorptionsbändern besitzt das Methämoglobin in saurer Lösung noch zwei weitere, die an derselben Stelle sich befinden wie beim Oxyhämoglobin. Wahrscheinlich sind diese nicht durch das Methämoglobin selbst bedingt, sondern durch eine Beimengung von Oxyhämoglobin. In alkalischer Lösung zeigt das Methämoglobin drei Streifen an den beiden Seiten der D-Linie und bei E. Das Spektrum des Methämoglobins ist dem des Hämatins sehr ähnlich.

Wir wollen noch erwähnen, daß das Hämoglobin höchstwahrscheinlich nicht allein den Blutkörperchen zukommt, sondern auch den Muskeln. Diese enthalten gleichfalls einen roten, vom Gefäßsystem aus nicht wegspülbaren Farbstoff, der nach seinem ganzen Verhalten dem Hämoglobin jedenfalls sehr nahe steht. Ganz aufgeklärt ist die Stellung des Muskelfarbstoffs zum Hämoglobin noch nicht.

Das Hämoglobin läßt sich schon durch recht milde Eingriffe in seine beiden Komponenten, in das Globin und das Hämochromogen, spalten. Diese Trennung tritt z. B. ein, wenn zu einer salzfreien Hämoglobinlösung einige Tropfen einer sehr verdünnten Säure zugegeben werden. Als Zwischenprodukt tritt Azidhämoglobin auf. Es hat ein ähnliches Spektrum, wie das Methämoglobin. Bei etwas energischerer Einwirkung der Säure wird das Hämochromogen abgespalten, jedoch nur dann, wenn unter Sauerstoffausschluß gearbeitet wird. Bei Luftzutritt bildet sich das Hämatin, aus dem durch Reduktion das Hämochromogen wieder gewonnen werden kann. Auch der Magen- und Pankreassaft führt diese Trennung herbei.

Das Hämatin, dessen Reduktionsprodukt das Hämochromogen bei der Sauerstoffbindung im Blute eine so wichtige Rolle spielt, ist in den letzten Jahren eingehend untersucht worden. Wenn es auch noch nicht gelungen ist, seine Konstitution völlig aufzuklären, so sind wir auf Grund der vorliegenden Untersuchungen doch imstande, manche Beziehungen zu anderen Stoffen mit ähnlichem Aufbau aufzuklären. Wir verdanken die wichtigsten Arbeiten in diesem Gebiete *Nencki*[1]) und *William Küster.*[2]) Die

---

[1]) *M. Nencki* und *N. Sieber:* Über das Hämatoporphyrin. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **24**. 430. 1888 und Monatshefte f. Chemie. **9**. 115. 1888. — *M. Nencki* und *A. Rotschy:* Zur Kenntnis des Hämatoporphyrins und des Bilirubins. Monatshefte f. Chemie. **10**. 568. 1889. — *M. Nencki* und *J. Zaleski:* Untersuchungen über den Blutfarbstoff. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **30**. 384. 1900. — *M. Nencki* und *J. Zaleski:* Über

Formel des Hämatins ist noch nicht über jeden Zweifel festgestellt. Nach *Küster* hat es folgende Zusammensetzung: $C_{34}H_{34}N_4FeO_5$. *Nencki* und *Sieber* stellen die Formel $C_{32}H_{32}N_4FeO_4$ auf. Als Ausgangsmaterial bei den Studien über das Hämatin dient gewöhnlich nicht dieses selbst, sondern sein Salzsäureester, das Hämin, auch *Teichmann*sche Kristalle genannt. Auch für dieses werden verschiedene Formeln angeführt.

Es ist sehr fraglich, ob die Auffassung des Hämins als salzsaures Hämatin richtig ist. Schon *Nencki* betont, daß es sich nicht um einfache Anlagerung von Salzsäure handelt, sondern um den Ersatz einer Hydroxylgruppe durch Chlor:

$$\underset{\text{Hämatin}}{C_{32}H_{32}N_4FeO_4} + HCl = \underbrace{C_{32}H_{31}ClN_4FeO_3}_{\text{Hämin}} + H_2O.$$

Durch Einwirkung von Säuren läßt sich aus dem Hämatin das Eisen leicht abspalten. Es entsteht ein eisenfreies Produkt, das Hämatoporphyrin, $C_{16}H_{18}N_2O_3$. Man kann z. B. Bromwasserstoff auf Hämatin einwirken lassen.

$$\underbrace{C_{32}H_{32}N_4FeO_4}_{\text{Hämatin}} + 2H_2O + 2HBr = 2\underbrace{C_{16}H_{18}N_2O_3}_{\text{Hämatoporphyrin}} + FeBr_2 + H_2.$$

Aus dem Hämatoporphyrin erhält man durch Reduktion das Mesoporphyrin, $C_{16}H_{18}N_2O_2$. Wird sie energischer vorgenommen, so entsteht Hämopyrrol, $C_8H_{13}N$. Dieses ist Methylpropylpyrrol:

```
HC—C—CH₂.C₂H₅
 ‖  ‖
HC  C—CH₃
  \N/
   H
```

Durch Oxydation des Hämatins ist *Küster* zu zwei kristallisierten Säuren gelangt, die er Hämatinsäuren genannt hat. Die eine ist zweibasisch $C_8H_9NO_4$. Die andere ist als das Anhydrid einer dreibasischen Säure, $C_8H_8O_5$, aufzufassen. Ihre Bildung ergibt sich aus der folgenden Übersicht:

```
   /CH=C—CH₃                        /CO—C—CH₃
HN<     |               ——→     HN<     ‖
   \CH=C—CH₂.CH₂.CH₃                \CO—C—CH₂.CH₂.COOH
```

Hämopyrrol = Methylpropylpyrrol — Zweibasische Hämatinsäure

die Reduktionsprodukte des Hämins durch Jodwasserstoff und Phosphoniumjodid und über die Konstitution des Hämins und seiner Derivate. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **34**. 997. 1901.

[2]) *William Küster:* Über das Hämatin. Habilit.-Schrift. Tübingen. 1896. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **27**. 572. 1894; ebenda **29**. 821 1896; **30**. 105. 1897. — Spaltungsprodukte des Hämatins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **28**. 1. 1899. **29**. 185. 1900. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **32**. 678. 1899; **33**. 3021. 1900; **35**. 1268. 1902; **35**. 2948. 1902. — Über die Konstitution der Hämatinsäuren. *Liebigs* Annalen der Chemie. **315**. 174. 1900. — Beiträge zur Kenntnis des Hämatins. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **44**. 391. 1905. — Über die Konstitution der Hämatinsäuren. *Liebigs* Annalen. **345**. 1. 1906.

```
   ,CO—C—CH₃
 O<     ||
   `CO—C—CH₂.CH₂.COOH
```

Partielles Anhydrid der dreibasischen Hämatinsäure.

Die letztere läßt sich durch Kohlensäurespaltung in das Anhydrid der Methyläthylmaleïnsäure, $C_7H_8O_3$ überführen.

Nimmt man an, daß das Hämatin einen einheitlichen Körper darstellt, und daß seine Überführung in das Hämatoporphyrin quantitativ nach der Formel:

$$C_{32}H_{32}N_4FeO_4 + 2H_2O—Fe = 2C_{16}H_{18}N_2O_3$$

verläuft, so ist die Annahme sehr naheliegend, daß das Hämatin aus zwei symmetrisch gebauten Hälften besteht, die durch das Eisen miteinander verbunden sind. Nun geben, wie eben erwähnt, das Hämatin und das Hämatoporphyrin bei der mit Hydrolyse verbundenen Oxydation dieselben Säuren in denselben Mengen. Da diese Spaltprodukte je 8 Kohlenstoffatome enthalten, darf angenommen werden, daß das Hämatoporphyrin gleichfalls wieder weiter in zwei gleiche Spaltstücke zerfällt. Wie erwähnt wurde, sind die Hämatinsäuren als Oxydationsprodukte des Hämopyrrols zu betrachten. Legt man diese Beobachtungen zugrunde, dann läßt sich für den salzsauren Ester des Hämatins, das Hämin, folgendes Formelbild entwerfen:

```
CH₃.C—C—CH = C(OH)—C = C—CH = CH—C—C—CH₃
    || ||           |   |          || ||
    HC CH           O   FeCl       HC CH
     \/             |   |           \/
     NH             |   |           NH
CH₃.C—C—CH = C(OH)—C = C—CH = CH—C—C—CH₃
    || ||                          || ||
    HC CH                          HC CH
     \/                             \/
     NH                             NH
```

Selbstverständlich ist diese Formel noch nicht in allen Einzelheiten begründet. Sie soll nur ein ungefähres Bild des Aufbaues des Hämins geben. Wir wollen hier bemerken, daß die Frage sehr oft diskutiert worden ist, ob das Hämatin des Hämoglobins verschiedener Tiere und auch derselben Tierart dasselbe ist, oder ob wir genötigt sind, verschiedene Hämatine anzunehmen. Den ersten Anstoß zu dieser Frage gab die Beobachtung, daß verschiedene Forscher verschieden zusammengesetzte Hämine und aus diesen natürlich auch verschiedene Hämatine erhielten. Die Untersuchungen der letzten Jahre machen es sehr wahrscheinlich, daß das Hämatin einheitlich ist.[1]) Die Differenzen in den von verschiedenen Forschern

[1]) *William Küster:* Spaltungsprodukte des Hämatins. Über die Hämatine verschiedener Darstellungs- und Blutarten. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **29**. 185. 1900. — Über die nach verschiedenen Methoden hergestellten Hämine, das Dehydrochloridhämin und das Hämatin. Ebenda. **40**. 391. 1904. — *K. A. H. Mörner:* Einige Worte über das „β-Hämin". Ebenda. **41**. 542. 1904.

untersuchten Präparaten erklären sich aus der verschiedenen Art der Darstellung und der Neigung des Hämins, mit Anteilen des Lösungsmittels zusammen zu kristallisieren.

Aus den Versuchen, die Konstitution des Hämatins aufzuklären, haben sich sehr interessante Beziehungen zu einem Farbstoff ergeben, dem man lange Zeit ganz ähnliche biologische Funktionen zugeschrieben hat, wie dem Blutfarbstoff. Wir meinen das Chlorophyll, den Farbstoff der grünen Pflanzen — besser umschließt man wohl mit dem Namen Chromophyll die funktionell gleichwertigen verschiedenen Farbstoffe der Pflanzenwelt. Einstweilen ist jedoch nur der grüne Farbstoff, das eigentliche Chlorophyll, Gegenstand eingehenderer Untersuchungen gewesen. Es ist jedoch wohl kaum zu bezweifeln, daß auch die anders gefärbten Farbstoffe der Pflanzenwelt, die an Stelle des Chlorophylls dieselbe Rolle im Haushalte des einzelnen Pflanzenorganismus spielen, ganz ähnlich wie dieses aufgebaut sind. Wir haben bereits hervorgehoben, daß wir nicht berechtigt sind, die Funktion des Hämoglobins, resp. Hämochromogens, ohne weiteres mit der des Chlorophylls in Parallele zu setzen. Es scheint im Gegenteil, daß letzteres im Stoffwechsel der Pflanzen und vor allem bei den Assimilationsvorgängen eine Rolle spielt, für die beim Blutfarbstoff jede Analogie fehlt. Wir wollen gleich hervorheben, daß eine Vergleichung der Abbauprodukte des Chlorophylls mit denjenigen des Hämatins oder besser des Hämatoporphyrins sehr nahe Beziehungen zwischen diesen beiden scheinbar so verschiedenartigen Stoffen ergeben haben. Wir sind jedoch nicht berechtigt, aus dieser Übereinstimmung Schlüsse auf eine biologische Einheit des Blatt- und Blutfarbstoffes zu ziehen. Das Chlorophyll enthält kein Eisen, während dem Hämatin gerade durch dieses Element seine funktionelle Eigentümlichkeit gewahrt wird. Es ist viel naheliegender, die nahe Verwandtschaft zwischen dem Hämatin, resp. dessen eisenfreiem Abbauprodukte, dem Hämatoporphyrin, und dem Chlorophyll in der Weise zu erklären, daß ersteres aus letzterem hervorgeht. Leider sind wir nach den bisherigen Untersuchungen nicht imstande, den Nachweis zu erbringen, daß das Chlorophyll als Muttersubstanz des Hämatins betrachtet werden darf. Im Darmkanal wird das Chlorophyll unzweifelhaft zum größten Teil umgewandelt[1]); es entstehen, wie es scheint, verschiedene Abbauprodukte. Es ist nicht ausgeschlossen, daß der tierische Organismus diese zum größten Teil aufnimmt und zur Synthese des Hämatins benutzt. Wir kommen auf diese Vorstellung zurück, weil wir im Laufe unserer Darstellung immer und immer wieder auf die Tatsache hingewiesen haben, daß der tierische Organismus in letzter Linie auf die synthetische Arbeit der Pflanzenwelt angewiesen ist. Die tierischen Zellen sind wohl komplizierter Synthesen fähig, sie verlangen jedoch zu diesen mindestens fertig gebildete Bausteine. Die Pflanzenzelle kann diese aus den Elementen aufbauen. Nun ist das Hämatin eine sehr kompliziert

---

[1]) Vgl. u. a. *L. Marchlewski:* Über ein Umwandlungsprodukt des Chlorophylls im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **41**. 33. 1904.

zusammengesetzte Verbindung. Sollte nun der tierische Organismus, der sonst, wo er nur immer kann, die ihm von der Pflanzenwelt gebotenen Baumaterialien zu seinen Synthesen benutzt, das gegebene Ausgangsmaterial zum Aufbau des Hämochromogens wirklich unbenutzt lassen und die komplizierte Synthese des Hämatins von Grund aus vornehmen? Hier besteht unzweifelhaft eine große Lücke in unserem Wissen, eine Lücke, die offenbar dem Bestreben, die Frage zu entscheiden, ob anorganische oder organische Eisenverbindungen zur Synthese des Hämatins von den tierischen Zellen benutzt werden können, zu verdanken ist. Wir haben bereits hervorgehoben, wie untergeordnet offenbar die Eisenassimilation gegenüber der Bildung des komplizierten Hämatinmoleküls ist. Wir halten diese Frage noch für vollkommen offen, möchten es jedoch immerhin als nicht unwahrscheinlich bezeichnen, daß der Pflanzenfresser seine Bausteine zur Bildung des eisenhaltigen Paarlings des Blutfarbstoffes dem Chromophyll seines Futters entnimmt, während der Fleischfresser gewiß den Blutfarbstoff seiner Nahrung, vielleicht nach vorherigem, mehr oder weniger weitgehendem Abbau ebenfalls zum Aufbau des Hämochromogens seines Hämoglobins verwendet. Der Umstand, daß sich in den Fäzes der Pflanzenfresser stets große Mengen von Abbauprodukten des Chlorophylls auffinden lassen, spricht nicht gegen die gemachte Annahme. Wir wissen leider durchaus nicht, in welchem Umfange im tierischen Organismus Blutfarbstoff zerstört und neugebildet wird. Nun ist man, wie wir gleichfalls schon erwähnt haben, im Eidotter und auch in der Pflanzenwelt auf nukleïnartige Substanzen gestoßen, die eine ähnliche elementare Zusammensetzung aufweisen, wie das Hämoglobin. Es ist wohl möglich, daß diese die Rohmaterialien für die Hämatinsynthese darstellen. Wir stehen durchaus nicht an, anzunehmen, daß die tierische Zelle den komplizierten Aufbau des Hämochromogens aus einfachen Bausteinen vollzieht. Nur möchten wir auch hier davor warnen, aus den so wenig aussagenden Elementaranalysen derart kompliziert aufgebauter Produkte irgendwelche Schlüsse zu ziehen. Die Bildung des Hämoglobins und ganz speziell des Hämatins im tierischen Organismus ist gänzlich unaufgeklärt. Die Frage, ob Eisen, das in anorganischer oder organischer Form zugeführt wird, zur Assimilation gelangt, d. h. als Baustein zum Aufbau des Hämatins verwendet wird, tritt an Interesse hinter der Frage nach den Bausteinen des Hämatoporphyrins weit zurück. Um unseren Standpunkt in dieser Frage völlig klarzustellen, möchten wir nochmals hervorheben, daß wir es für sehr wohl möglich halten, daß in letzter Linie überhaupt nur Eisen als solches, sei es als Salz zur Vereinigung der beiden Hämatoporphyrinmoleküle zum Hämatin Verwendung findet, d. h. daß das Eisen vielleicht überhaupt keinem organischen Bausteine des Hämatins, resp. Hämatoporphyrins zukommt und erst nach dessen Abspaltung aus etwaigen organischen Verbindungen zur weiteren Synthese herangezogen wird. Ein Blick auf die oben mitgeteilte, allerdings noch nicht völlig sichergestellte Formel des Hämins läßt die einzelnen Phasen in dem Aufbau des Hämatins ahnen.

Beim Abbau des Chlorophylls stießen *Schunck* und *Marchlewski*[1]) auf ein Derivat, das sie Phylloporphyrin nennen. Es hat folgende Zusammensetzung: $C_{16}H_{18}N_2O$. Dem Hämatoporphyrin entspricht die Formel $C_{16}H_{18}N_2O_3$. Somit unterscheiden sich diese Verbindungen — allerdings nur rein äußerlich nach diesen Formeln — durch ihren Gehalt an Sauerstoff. Daß beide als verschiedene Oxydationsprodukte einer und derselben Kernsubstanz aufzufassen sind, bewies *Marchlewski*[2]) dadurch, daß es ihm gelang, aus dem Phylloporphyrin sowohl Hämopyrrol, als auch die Hämatinsäuren zu gewinnen. Damit war die nahe Verwandtschaft des Phylloporphyrins und des Hämatoporphyrins bewiesen.

Nencki und *Zaleski*[3]) versuchten, das Hämatoporphyrin direkt in Phylloporphyrin überzuführen. Es gelang ihnen jedoch nur, eines der Hydroxyle des Hämatoporphyrins zu entfernen. Sie erhielten das sogenannte Mesoporphyrin, das eine Mittelstellung zwischen dem Hämato- und Phylloporphyrin einnimmt. Die folgenden beiden Formeln zeigen die nahe Verwandtschaft letzterer beiden Verbindungen:

```
           CH2                   CH2
          /   \                 /   \
    HC—C       C(OH)—(OH)C       C — CH
    |   ||     |          |      ||   ||
    HC  C      CH         HC     C    CH
      \/ \    /  \       /  \   / \  /
      NH  CH2     \     /    CH2   NH
                   \   /
                     O
```

Hämatoporphyrin: $C_{16}H_{18}N_2O_3$.

```
           CH2               CH2
          /   \             /   \
    HC—C       CH —— HC       C——CH
    ||  ||     |      |       ||   ||
    HC—C       CH     HC      C    CH
      \/ \    /  \   /  \    / \  /
      NH  CH2     \ /    CH2    NH
                   O
```

Phylloporphyrin: $C_{16}H_{18}N_2O$.

Nachdem wir die Beziehungen des Hämatins zum Chlorophyll erörtert haben, wollen wir zum Blutfarbstoff zurückkehren und uns die Frage vorlegen, was aus ihm bei seinem Zerfall hervorgeht. Während wir nicht imstande sind, ein einigermaßen befriedigendes Bild der Entstehung des Hämoglobins resp. des Hämatins zu geben, sind wir über dessen Abbaupro-

[1]) *E. Schunck* und *L. Marchlewski:* Zur Chemie des Chlorophylls. *Liebigs* Annalen der Chemie. **278**. 329. 1894. — Ebenda. **284**. 81. 1895; **288**. 209. 1895; **290**. 306. 1896.

[2]) *L. Marchlewski:* Bull. de l'Acad. des Sciences de Cracovie. Cl. Math. et Nat. Jan. u. April 1902. — Zur Chemie des Chlorophylls. 1. Oxydation des Phylloporphyrins. Journal f. prakt. Chemie. **65**. 161. 1902.

[3]) *M. Nencki* und *J. Zaleski:* Über die Reduktionsprodukte des Hämins durch Jodwasserstoff und Phosphoniumjodid und über die Konstitution des Hämins und seiner Derivate. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **34**. 997. 1901.

dukte besser unterrichtet. Rote Blutkörperchen gehen unzweifelhaft beständig zugrunde, und damit wird auch Hämoglobin frei. Dieses zerfällt nach unseren Kenntnissen offenbar zunächst in Hämatin und den Eiweißpaarling, das Globin. Letzteres dürfte in derselben Weise abgebaut werden wie die Proteïne überhaupt. Als Abbauprodukt des Hämatins galt seit langer Zeit ein in der Galle vorkommender Farbstoff, das Bilirubin, dessen Formel, $C_{16}H_{18}N_2O_3$, der des Hämatoporphyrins entspricht. Daß in der Tat diese beiden Verbindungen in recht naher Beziehung zueinander stehen, hat *Küster*[1]) dadurch sichergestellt, daß er aus Bilirubin mit denselben Methoden, wie den beim Hämatin angewandten, ebenfalls zu zwei Hämatinsäuren gelangte, die den aus dem Hämatin gewonnenen entsprachen. Bilirubin und Hämatoporphyrin scheinen isomere Verbindungen zu sein. Die Umwandlung des Hämatins in Gallenfarbstoff findet in den Leberzellen statt. Injiziert man einem Tiere Blut unter die Haut, so sieht man bereits an Ort und Stelle eine Abspaltung von Eisen vor sich gehen. Der größte Teil des Blutfarbstoffes gelangt jedoch in die Zirkulation und wird der Leber zugeführt. Auch hier wird offenbar zuerst das Eisen abgespalten. Einen Hinweis auf diesen Prozeß gibt die reichliche Eisenablagerung in diesem Organe. Das Bilirubin ist übrigens nicht der einzige Farbstoff der Galle. Es sind auch Oxydationsprodukte desselben bekannt. Es scheinen sehr verschiedene Oxydationsstufen vorhanden zu sein. Wir können davon absehen, sie alle mit Namen hier anzuführen, denn einesteils ist über ihren Aufbau und ihre Stellung zum Bilirubin nur wenig bekannt, und anderenteils ist schwer zu entscheiden, welche Farbstoffe als in der Zelle vorgebildet und welche als sekundär entstanden anzunehmen sind. Am besten bekannt ist noch das Biliverdin, das aus dem Bilirubin sich leicht erhalten läßt, wenn man eine alkalische Lösung desselben an der Luft stehen läßt. Unter Sauerstoffaufnahme färbt sich die Lösung grün. Auf der leichten Oxydierbarkeit des Bilirubins beruht eine Probe auf Gallenfarbstoff, nämlich die *Gmelin*sche Gallenfarbstoffreaktion. Wird eine Lösung von Bilirubinalkali in einem Reagenzglas vorsichtig mit einer etwas salpetrige Säure enthaltenden Salpetersäure überschichtet, so treten an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten Farbenringe auf, und zwar von oben nach unten betrachtet in folgender Farbe: grün, blau, violett, rot und rotgelb. Diese verschiedenen Farben werden auf verschiedene Oxydationsstufen des Bilirubins zurückgeführt. Bevor wir auf das weitere Schicksal der Gallenfarbstoffe eingehen, müssen wir noch die Frage entscheiden, ob die Leber unter normalen Verhältnissen das einzige Organ ist, in dem Gallenfarbstoffe gebildet werden, oder ob sie vielleicht nur Ausscheidungsorgan für diese ist.

---

[1]) *William Küster:* Beiträge zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs. Zeitschrift für physiol. Chemie. **26**. 314. 1898. — Über Blut- und Gallenfarbstoff. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **32**. 677. 1899 und: Beiträge zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe. Ebenda **35**. 1268. 1902. — Beiträge zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. **47**. 294. 1906.

Schon *Virchow*[1]) war es bekannt, daß Blutextravasate sich in eigenartiger Weise umwandeln. Der Eiweißpaarling des Hämoglobins und die übrigen Bestandteile des Blutes verschwinden und es verbleiben schön ausgebildete ziegel- bis tief rubinrot gefärbte Kristalle. Sie werden als Hämatoidin bezeichnet. Dieses ist eisenfrei und wird von vielen Forschern für identisch mit dem Bilirubin gehalten. Es läßt sich nach unserem jetzigen Wissen nicht mehr aussagen, als daß dieser Farbstoff in sehr engen Beziehungen zum Hämatin resp. dem Hämatoporphyrin steht. Wir wollen an die Bildung dieses Farbstoffes in den Geweben gleich die Bemerkung knüpfen, daß auch eisenhaltige Pigmente beobachtet worden sind, und daß sich von jeher das Bestreben geltend gemacht hat, die tierischen Farbstoffe, seien sie an normale, seien sie an pathologische Prozesse sich anknüpfende, mit dem Blutfarbstoff in irgendwelche Beziehungen zu bringen. Als ausschlaggebend ist auffallenderweise meist der Gehalt an Eisen oder sein Fehlen betrachtet worden. Es genügt, auf die mitgeteilte Beobachtung der Entstehung des Hämatoidins hinzuweisen, um zu zeigen, daß der Eisengehalt in keinem Falle eine Entscheidung über die Herkunft eines Farbstoffs geben kann. Unsere Kenntnisse sind in dieser Beziehung noch viel zu dürftig, um über die Stellung der tierischen Farbstoffe zu den übrigen Verbindungen der Gewebe irgend etwas auszusagen.

Daß unter bestimmten Umständen eine dem Gallenfarbstoff sehr ähnliche Verbindung in den Geweben aus Blutfarbstoff sich bilden kann, ist durch den Befund des Hämatoidins sichergestellt. Ob auch unter normalen Verhältnissen derartige Produkte in anderen Organen als der Leber entstehen, ist derzeit noch nicht entschieden. Bei der Taube ließ sich zeigen, daß nach Unterbindung der Gallengänge schon nach fünf Stunden Gallenfarbstoff im Blutserum nachzuweisen war. Wurden zu gleicher Zeit auch die Blutgefäße der Leber mitunterbunden, so ließ sich auch nach mehreren Stunden weder im Blut, noch in den Geweben Gallenfarbstoff auffinden.[2]) Zu demselben Resultate kamen *Minkowski* und *Naunyn*.[3]) Sie exstirpierten einer Gans die Leber und setzten sie zugleich mit einer normalen Gans der Einwirkung von Arsenwasserstoff aus. Während letztere in kurzer Zeit einen stark biliverdinhaltigen Harn ausschied, trat bei ersterer nur Hämoglobin im Harn auf. Beim Säugetier sind derartige Versuche wegen der großen Schwierigkeiten der völligen Ausschaltung der Leber noch nicht ausgeführt worden. Wir dürfen jedoch annehmen, daß auch bei ihnen der Leber normalerweise allein die Bildung der Gallenfarbstoffe zukommt.

Eine Zeitlang war man allerdings geneigt, diese Annahme zu bezweifeln. Man beobachtet nämlich, wenn aus irgend einem Grunde der

---

[1]) *Virchow:* Die pathologischen Pigmente. *Virchows* Archiv. **1**. 379 u. 407. 1847.

[2]) *Hans Stern:* Beiträge zur Pathologie der Leber und des Ikterus. I. Über die normale Bildungsstätte des Gallenfarbstoffes. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **19**. 39. (42.) 1885.

[3]) *O. Minkowski* und *B. Naunyn:* Beiträge zur Pathologie der Leber und des Ikterus. Über den Ikterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben. Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **21**. 1. (7.) 1886.

Abfluß der Galle nach dem Darme behindert ist, das Auftreten von Gallenfarbstoffen in den Geweben. Es zeigt sich eine Gelbfärbung der Haut und der Schleimhäute. Man nennt den ganzen Symptomenkomplex, der aus einer Stauung der Galle hervorgeht, ganz allgemein Ikterus. Früher unterschied man außer dem Ikterus der genannten Ätiologie, den man auch hepatogenen Ikterus nannte, noch einen hämatogenen, und zwar auf Grund der folgenden Beobachtungen. Tritt aus irgend einer Ursache ein vermehrter Zerfall von Blutfarbstoff ein, sei es, daß Blut injiziert worden ist, sei es, daß ein vermehrter Untergang von Blutkörperchen, zum Beispiel durch Giftwirkung — Arsenwasserstoff, Äther, Chloroform, Toluylendiamin — oder durch Infektionskrankheiten (Typhus, Pyämie, Malaria) hervorgerufen worden ist, so geht Gallenfarbstoff in den Urin über, auch wenn der Abfluß der Galle nach den Darm nicht verlegt ist. Es liegt nahe, daran zu denken, daß in diesen Fällen der Blutfarbstoff direkt in der Blutbahn in Gallenfarbstoff umgewandelt wird. Zwingend ist diese Annahme nicht. Es ist festgestellt, daß intravenöse Injektion von Bilirubin eine sehr bedeutende Steigerung der Gallenfarbstoffausscheidung durch die Galle hervorruft.[1]) Diese Beobachtung weist darauf hin, daß die Leber auch im Blut zirkulierende Gallenfarbstoffe zur Ausscheidung bringt. Nun könnte allerdings bei massenhaftem Untergang das Blut derartig mit Hämoglobin und schließlich mit Gallenfarbstoff überschwemmt werden, daß ihn die Leber unmöglich vollständig abfangen kann.

Es ist jedoch vor allem durch *Stadelmann*[2]) sehr wahrscheinlich gemacht worden, daß trotz dem scheinbar unbehinderten Gallenabfluß nach dem Darm eine Gallenstauung vorhanden sein kann. Die Galle fließt nämlich unter sehr geringem Druck aus, so daß das geringste Hindernis ein Rückstauung, und damit eine Resorption von Galle durch die Lymphbahnen bewirken kann. Sie kann z. B. durch stark vermehrte Sekretion bedingt sein oder auch durch die größere Zähigkeit der konzentrierteren Galle. Jedenfalls sind wir nach den vorliegenden Beobachtungen nicht berechtigt, die Umwandlung des Hämatins in Gallenfarbstoff einem andern Organe als der Leber zuzuweisen.

Wir wollen noch hervorheben, daß der verhinderte Abfluß der Galle nach dem Darm zu schweren nervösen Störungen führen kann. Es treten Gehirnsymptome auf, Delirien, Konvulsionen, Koma und schließlich erfolgt der Tod. Es ist nicht gelungen, die Ursache dieser Erscheinung festzustellen. Wichtig ist der Umstand, daß es sich fast immer um chronische Gallenstauung handelt. Man hat angenommen, daß die resorbierten Gallen-

[1]) *Johannes Fürst Tarchanoff:* Über die Bildung von Gallenpigment aus Blutfarbstoff im Tierkörper. *Pflügers* Archiv. **9**. 53. 1874. — *Adolf Vossius:* Bestimmungen des Gallenfarbstoffes in der Galle. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **11**. 427. 1879.

[2]) *E. Stadelmann:* Das Toluylendiamin und seine Wirkung auf den Tierkörper. Ein Beitrag zur Lehre vom Ikterus. Archiv f. experim. Path. und Pharm. **14**. 231 und 422. 1881. — Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffbildung. Ebenda. **15**. 337. 1882. — Die Arsenwasserstoffvergiftung. Ein weiterer Beitrag zur Lehre vom Ikterus. Ebenda. **16**. 118 und 221. 1883.

bestandteile und deren Anhäufung in den Geweben und im Blute die Ursache der schweren Störungen sind. Ein Beweis nach dieser Richtung fehlt. Man darf nicht vergessen, daß bei der chronischen Gallenstauung sicher der Stoffwechsel der ganzen Leber notleiden muß. Ihre zentrale Stellung im ganzen Stoffwechsel haben wir bereits gekennzeichnet. Es ist klar, daß, wenn sie bei irgend einer wichtigen Funktion völlig versagt, verhängnisvolle Einflüsse auf den gesamten Organismus sich geltend machen können. Andrerseits könnte man gegen eine solche Annahme einwenden, daß die Leber die schwersten Veränderungen erleiden kann, ohne daß unbedingt nach dieser Richtung Störungen sich geltend machen. Gegen diesen Einwand ist zu bemerken, daß wir nicht imstande sind, ausschließlich auf Grund von anatomischen Veränderungen ein Urteil über den funktionellen Zustand eines Gewebes abzugeben. Es fragt sich, welche Teile in erster Linie und am schwersten betroffen sind. Eine schwerwiegende Ausfallerscheinung im Zellstoffwechsel braucht nicht notwendigerweise eine Abänderung des Aussehens der Zellen und ihres Inhaltes herbeizuführen, während andrerseits bei einer anatomisch ganz beträchtlichen Veränderung des Gewebes trotzdem manche Funktionen ganz normal vor sich gehen können, sofern die sie vermittelnden Zellkomplexe resp. Zellbestandteile an dem pathologischen Prozesse nicht mitbeteiligt sind.

Bei der Umwandlung des Hämatins in Bilirubin wird Eisen abgespalten. Was aus ihm wird, ist unbekannt. Mit der Galle selbst wird nur ein kleiner Teil ausgeschieden. Es ist möglich, daß es gleich weiter verwendet wird oder aber, daß es den anderen Ausscheidungsweg des Eisens, nämlich den durch den Darm, wählt.

Wir wollen noch erwähnen, daß die Gallenbestandteile, und zwar speziell das Cholesterin und die Gallenfarbstoffe beim Menschen nicht selten Konkrement- und Steinbildung hervorrufen. Es ist nicht leicht zu sagen, aus welchen Ursachen diese, oft zu schweren Erscheinungen führenden Bildungen erfolgen. Meist scheint das Primäre ein Katarrh der Gallenwege zu sein. Auf die Ausscheidungen der krankhaft veränderten Schleimhaut erfolgt dann sekundär eine Ausfällung oder vielleicht, besser gesagt, eine Kristallisation der genannten Stoffe. Es werden natürlich auch Veränderungen in den Lösungsbedingungen mitspielen und solche in den Konzentrationsverhältnissen. Die Pigmentsteine enthalten meist die Kalkverbindung des Bilirubins. Oft findet man gemischte Steine, relativ häufig jedoch auch recht reine Cholesterinsteine, die auf dem Durchschnitt prachtvolle Kristalldrusen enthalten können.

Die Gallenfarbstoffe erscheinen in den Fäzes nur zum Teil als solche. Sie unterliegen zum größten Teil den im Darmkanal und speziell im Dickdarm vor sich gehenden Fäulnisprozessen. Es tritt Reduktion des Bilirubins ein. Es entsteht das Urobilin. Es läßt sich direkt durch Reduktion von Hämatin oder von Hämatoporphyrin gewinnen.[1]) Ebenso entsteht es

[1]) *M. Nencki* und *N. Sieber:* Untersuchungen über den Blutfarbstoff. Archiv für experim. Path. u. Pharm. 18. 401. 1884.

durch Oxydation, wenn Hämopyrrol an der Luft liegt.[1]) Schließlich ist gezeigt worden, daß Hämopyrrol bei seiner Verfütterung an Kaninchen als Urobilin ausgeschieden wird. Das Urobilin soll wie das Hämatin vier Moleküle Hämopyrrol enthalten und ihm folgende Formel zukommen: $C_{32}H_{40}O_7N_4$. Es ist übrigens nicht unzweifelhaft erwiesen, daß das Urobilin völlig identisch ist mit dem durch Reduktion aus dem Bilirubin dargestellten sog. Hydrobilirubin. Vom Darm gelangt das Urobilin zur Resorption und wird im Harn ausgeschieden. Es ist an der Bildung der gelben Farbe des Harnes mitbeteiligt. Es sind verschiedene Urobiline im Harn beschrieben worden, auch wird behauptet, daß es nicht als solches vorgebildet ist, sondern erst unter dem Einfluß des Lichtes abgespalten wird. Wir können eine Diskussion dieser Fragen um so mehr unterlassen, als wir vorläufig nur auf Vermutungen und zum Teil recht zweifelhafte Beobachtungen angewiesen sind. Ganz gleich steht es mit der Frage nach der Herkunft des Urobilins. Daß es aus dem Darmkanal unter der Einwirkung von Fäulnis entsteht, bezweifelt niemand, wohl aber wird bestritten, daß das gesamte Harnurobilin aus dieser Quelle stammt. Es soll das Urobilin auch jenseits des Darmes in den Geweben aus Bilirubin entstehen können.

In nahe Beziehung zum Urobilin ist das Urochrom, der gelbe Farbstoff des Harnes, gebracht worden. Es soll aus diesem darstellbar sein. Seine chemische Natur ist noch wenig aufgeklärt. Ebensowenig weiß man etwas Genaueres über das Uroerythrin. Als solches ist der rote Farbstoff bezeichnet worden, der die Farbe des Harnsedimentes, auch Sedimentum lateritium genannt, bedingt.

Im Harn findet man ab und zu auch kleine Mengen von Hämatoporphyrin. Es ist nicht ohne Interesse, daß seine Menge eine ganz beträchtliche nach bestimmten Vergiftungen, wie mit Blei, Trional, Sulfonal und auch bei manchen Leberkrankheiten werden kann. Der Harn fällt dann schon durch seine burgunderrote Farbe auf.

Wir hätten damit das Schicksal des Blutfarbstoffes im tierischen Organismus besprochen und zugleich wieder eine neue wichtige Funktion der Leberzellen kennen gelernt. Wir können uns nicht verhehlen, daß noch manche fühlbare Lücken im Abbau des Hämatins zu überbrücken und vor allem die vielfach sich widersprechenden Resultate, welche sich namentlich auf das letzte Endprodukt, das Urobilin, beziehen, aufzuklären sind.

Man könnte erwarten, einen Einblick in den Aufbau des Hämoglobins zu erhalten, wenn es gelingen würde, den Ort seiner Entstehung festzustellen. Bis jetzt ist es nicht gelungen, hier völlige Klarheit zu schaffen. Man wird geneigt sein, die Hämoglobinbildung an den Ort der Entstehung der roten Blutkörperchen zu verlegen, aber selbst dieser ist noch nicht ganz klargelegt. In Betracht kommt vor allem das Knochenmark, das

---

[1]) *M. Nencki* und *J. Zaleski:* l. c. Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft. 34. 997. 1901.

auch bei gesteigerter Blutkörperchenneubildung seine vermehrte Tätigkeit nach dieser Richtung durch eine intensivere Rotfärbung schon dem bloßen Auge kennzeichnet. Auch der Milz ist die Fähigkeit, rote Blutkörperchen zu bilden, wiederholt zugesprochen, jedoch auch vielfach abgestritten worden. Man hat auch versucht, durch Exstirpation der Milz zu einer Entscheidung zu gelangen. Sie wird ganz gut ertragen. Während die einen Autoren eine erhebliche Abnahme der roten Blutkörperchen feststellten, konnten andere diese Beobachtung nicht bestätigen. Schließlich ist der Milz eine Rolle in der Zerstörung der roten Blutkörperchen zugeschrieben worden. Unzweifelhaft ist diese Annahme wenig begründet. Allerdings besitzt die Milz meist einen erheblichen Eisengehalt. Wir wissen jedoch aus Erfahrung, daß die Milz einerseits überhaupt befähigt ist, „Fremdstoffe" aus dem Stoffwechsel wegzufangen und festzuhalten, und andrerseits läßt sich durch einfache Verfütterung von Eisensalzen der Eisengehalt der Milz in kurzer Zeit ganz bedeutend erhöhen, ohne daß ein Zerfall von roten Blutkörperchen mitbeteiligt wäre. Jedenfalls ist die Rolle der Milz in der Bildung und Zerstörung der roten Blutkörperchen gänzlich unaufgeklärt. Ebenso steht es mit der Funktion der sogenannten Blutlymphdrüsen, die dem Verlauf der Aorta angefügt sind und sich von den gewöhnlichen Lymphdrüsen dadurch unterscheiden, daß ihnen die Lymphbahnen fehlen, oder diese doch nur wenig ausgebildet sind. Es gehen die aus den Arterien hervorgehenden Kapillaren direkt in die den Lymphsinus und die interfollikulären Lymphbahnen vertretenden Bluträume über und aus ihnen gehen auch die Venen direkt hervor. Die Blutlymphdrüsen nehmen anatomisch eine Mittelstellung zwischen den gewöhnlichen Lymphdrüsen und der Milz ein. Es ist bis jetzt nicht gelungen, ihre Funktion aufzuklären.[1])

Wir müssen nun noch auf ein wichtiges Zwischenglied zwischen den Blut- und den Gewebszellen eingehen. Das Blut tritt nämlich nicht in direkte Beziehung zu den Zellen der Gewebe. Weder übermittelt es diesen direkt Nahrungsstoffe, noch nimmt es Stoffwechselprodukte von ihnen auf. Eine Sonderstellung in dieser Beziehung nimmt nur die Niere ein, bei der die Blutgefäße der Glomeruli Malpighi sich direkt an das Ende der Harnkanälchen anlegen. Der Zweck ist hier klar. Es handelt sich um eine fortlaufende möglichst rasche Stoffabgabe.

In den übrigen Geweben wird der Verkehr zwischen dem Blut und den Geweben durch die Lymphe vermittelt. Mit ihrer Bildung müssen wir uns zunächst befassen. Wir können gleich bemerken, daß sie aus zwei Quellen Stoffe bezieht. Einmal vom Blut und dann von den Gewebszellen. Sie enthält qualitativ dieselben Stoffe wie das Plasma des Blutes. Quantitativ finden sich Unterschiede. Die Bildung der Lymphe, welche alle Gewebe durchtränkt, ist wiederholt auf einfache physikalische Vorgänge, wie z. B. eine Filtration, zurückgeführt worden. Wir müssen auch hier hervorheben,

---

[1]) Es sei auf die Zusammenstellung von *J. Seemann:* Die blutbildenden Organe. Ergebnisse der Physiol. (Asher & Spiro.) Jg. 3. S. 1. 1904 hingewiesen.

daß unzweifelhaft rein physikalische Prozesse bei der Abgabe von Stoffen von seiten des Blutes und der Gewebe und umgekehrt bei der Aufnahme von solchen durch letztere aus der Lymphe eine bedeutungsvolle Rolle spielen.[1]) Wir können jedoch aus mannigfachen Gründen nicht zugeben, daß nach dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse der Lymphbildung und ihrer ganzen Funktion die Behauptung aufrecht erhalten werden kann, daß **nur** die genannten Kräfte in Wirksamkeit treten.

Wir sind bis jetzt an Orten und Prozessen, die unserem Verständnis viel näher liegen, als gerade die Lymphbildung, fortwährend auf Erscheinungen gestoßen, die für eine spezifische Tätigkeit jeder Einzelzelle, sei es bei der Sekretion, sei es bei der Resorption, sprechen. Wir müssen zugeben, daß es sehr schwer ist, bei so unendlich komplizierten Verhältnissen, wie sie der tierische Organismus darbietet, jeden einzelnen Vorgang genau zu analysieren. Jeder setzt sich wieder aus einer Summe von Einzelprozessen zusammen, die wir vorläufig unmöglich überschauen können. Ein Prozeß kreuzt den anderen, schafft neue Bedingungen, neue Verhältnisse und alles das in der raschesten Reihenfolge. Es wäre verkehrt, resigniert mit der herzlich wenig aussagenden Erklärung einer spezifischen Zelltätigkeit uns zufrieden zu geben. Selbstverständlich muß auch hier die weitere Forschung freie Bahn behalten; ebenso unrichtig wäre es jedoch, die Zweifel zu unterdrücken, die schematischen Erklärungsversuchen sich ohne weiteres entgegenstellen. So wenig es statthaft ist, rein chemische Vorgänge im Organismus als gesichert hinzustellen, weil es uns gelungen ist, sie im Reagenzglasversuch auszuführen, so wenig darf ein physikalischer Prozeß als bewiesen angesehen werden, wenn es unter ganz bestimmten Bedingungen gelingt, ihn als Ursache einer bestimmten Erscheinung hinzustellen. Hier muß ebenso klar, wie wir bestrebt sind, jeden tatsächlichen Fortschritt in der Erkenntnis der Vorgänge im Organismus dem bereits Bekannten anzufügen, erkannt werden, wo die sicheren Grundlagen beginnen, und wo sie aufhören. Es unterliegt keinem Zweifel, daß durch die Annahme der spezifischen Sekretion der Einzelzellen ein unbehagliches Gefühl der Unsicherheit in unsere ganzen Vorstellungen der Lebensvorgänge hineingetragen wird. Ein Fortschritt in der Wissenschaft ist jedoch nur möglich, wenn die Lücken, die in unserer Erkenntnis noch bestehen, möglichst scharf umgrenzt werden. Wir unterlassen es aus

---

[1]) Es sei auf die Arbeiten verwiesen von *W. M. Bayliss* und *E. H. Starling:* Observations on venous pressures and their relationship to capillary pressures. Journal of Physiol. **16**. 159. 1894. — *W. Connstein:* Zur Lehre von der Transsudation. *Virchows* Archiv. **135**. 514. 1894. — Vgl. auch *Pflügers* Archiv. **59**. 350. 1894; ebenda **59**. 508. 1894; **60**. 291. 1894; **62**. 58. 1895; **63**. 587. 1896. — *H. J. Hamburger:* Untersuchungen über die Lymphbildung insbesondere bei Muskelarbeit. Zeitschr. f. Biol. **30**. 143. 1893, ferner Archiv f. (Anat. und) Physiol. **1895**. 281; ebenda. **1897**. 132. — *R. Heidenhain:* Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. *Pflügers* Archiv. **49**. 209. 1881. Ferner ebenda. **56**. 632. 1894; **62**. 320. 1895. — Vgl. bezügl. der weiteren Literatur: *Alexander Ellinger:* Die Bildung der Lymphe. Ergebnisse der Physiol. (Asher & Spiro.) **1**. Jg. 1. Abt. 355. 1902.

diesem Grunde, den Versuch zu machen, die Lymphbildung und ihren Stoffwechselaustausch mit dem Blut und den Gewebszellen auf Grund physikalisch-chemischer Gesetze zu erörtern.

Wir möchten zunächst ausdrücklich der Vorstellung entgegentreten, als sei der Lymphstrom dem Blutstrom in der Weise analog, daß er ihm übergebene Stoffe von Zelle zu Zelle fortführt. Der Lymphstrom ist ein viel zu langsamer, um bei lebhaften Stoffwechselvorgängen in bestimmten Organen diesen in kurzer Zeit ihre Verluste zu ersetzen. Wir müssen uns vielmehr vorstellen, daß die Beziehungen zwischen der Lymphe eines bestimmten Organes, dessen Blutbezirk und dem zugehörigen Gewebe direktere sind. *G. v. Bunge*[1]) hat auf ein Beispiel aufmerksam gemacht, das diese Verhältnisse recht gut charakterisiert. „Die Milch rasch wachsender Tiere ist sehr reich an Kalk. Die Hundemilch enthält 4—5 *g* Kalk im Liter. Eine Hündin von 20—30 *kg* Körpergewicht sezerniert in 24 Stunden reichlich $^1/_2$ Liter Milch und darin sind also 2—$2^1/_2$ *g* Kalk enthalten. Ein Liter Plasma enthält nur ca 0·2 *g* Kalk, also 10—12mal weniger. Wenn aber die Epithelzellen der Milchdrüsen ihr Material zur Milchbereitung dem transsudierten Plasma entnehmen sollten, so müßten wenigstens 10 Liter Plasma in 24 Stunden die Milchdrüsen durchfließen. Daran ist gar nicht zu denken: durch den ganzen Körper des Tieres fließen nur 1—2 Liter Lymphe, wieviel weniger durch die Milchdrüse! Es folgt daraus, daß durch die Wandungen der Blutkapillaren in den Milchdrüsen eine sehr kalkreiche Flüssigkeit ausgeschieden werden muß, daß also die Endothelzellen der Kapillarwand eine Auswahl treffen, wie jede Zelle, wie jedes lebende Wesen."

Es ist wohl möglich, daß auch hier ein bestimmter rein physikalischer Vorgang vorliegt, und zwar derart, daß an Ort und Stelle von den Drüsenzellen der Milchdrüse beständig Kalk verbraucht, d. h. gebunden und so beständig ein Strom von Kalk veranlaßt wird. Aber auch hier stehen wir nur vor Vermutungen, wie es sein könnte. Auch die Stoffwechselendprodukte werden nicht durch einen allgemeinen Plasmastrom fortgeführt, wenigstens nicht in ihrer Gesamtheit. Auch hier dürften sie wohl direkt aus der Lymphe in die benachbarten Blutkapillaren eindringen und so rasch zur Ausscheidung gelangen. Für eine solche Auffassung spricht entschieden auch der Umstand, daß die Lymphe aus verschiedenen Gefäßbezirken eine wechselnde Zusammensetzung hat und auch aus einer und derselben Lymphgangfistel je nach den Umständen eine ganz verschieden zusammengesetzte Lymphe ausfließt.

Die Lymphe hat, wie wir schon betont haben, qualitativ eine große Ähnlichkeit mit dem Plasma. Sie enthält dieselben Stoffe wie diese. Von besonderem Interesse ist ihr Gehalt an Fibrinogen und Fibrinferment. Ihre Menge ist jedoch sehr gering. Die Lymphe gerinnt langsam und nicht auf einmal. Von Eiweißkörpern sind Serumalbumin und Serumglo-

---

[1]) *G. v. Bunge:* Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Bd. II. 289. 1901.

bulin aufgefunden worden. Die Lymphe enthält auch zellige Elemente, vor allem Leukozyten, in wechselnder Zahl. Leider sind wir wenig über die Zusammensetzung der Gewebslymphe und der Lymphe von Lymphgängen bestimmter Organe unterrichtet. Die meisten Analysen entstammen dem aus einer Fistel des Ductus thoracicus ausfließenden Chylus. Wir können schon aus diesem Grunde so wenig über die Bildung der Lymphe und ihre Abhängigkeit von bestimmten Bedingungen aussagen. Wir sind hingegen durch die Arbeiten von *Asher*[1]) und seinen Mitarbeitern über die Beziehungen zwischen der gebildeten Lymphmenge und der Arbeit eines bestimmten Organes aufgeklärt worden. Der Einfluß der Organarbeit läßt sich am besten an den Speicheldrüsen zeigen. Wird durch Einlegen eines in Essig getränkten Streifens von Fließpapier in den Mund eines Hundes eine rege Speichelabsonderung hervorgerufen, so steigt der Lymphabfluß aus dem Halslymphstamm. Diese Zunahme des Lymphstromes in diesem bestimmten Gefäßbezirk hängt nicht mit einem vermehrten Blutzufluß zusammen. Auch bei Muskelarbeit läßt sich eine vermehrte Lymphbildung nachweisen.

Hier müssen wir einen wichtigen Befund einschalten. Wir kennen nämlich Stoffe, welche direkt lymphtreibend sind. Man nennt sie Lymphagoga und teilt sie in zwei Gruppen. Zu der ersten gehören die Extrakte aus Krebsmuskeln, Blutegeln, Anodonten, ferner aus der Leber und vom Darm von Hunden, Erdbeerenextrakt usw. Auch diese Lymphvermehrung ist auf eine vermehrte Organtätigkeit speziell der Leber zurückgeführt worden. Andrerseits ist auch die Anschauung vertreten, daß diese Stoffe das Endothel der Kapillaren so beeinflussen, daß sie zu einer vermehrten Tätigkeit angeregt werden. Zu den Lymphagoga zweiter Ordnung, wie sie auch bezeichnet werden, gehören Stoffe, wie Zucker, Harnstoff, Kochsalz usw. Sie rufen auch eine vermehrte Lymphbildung hervor, wobei sowohl das Plasma als die Lymphe wasserreicher werden. Auch hier soll eine spezifische Wirkung auf die Zellen, und zwar diesmal auf die Gewebszellen vorliegen.

Daß die Organarbeit die Produktion der Lymphe steigert, ist wohl verständlich, denn einesteils brauchen die Zellen des arbeitenden Organs eine vermehrte Zufuhr von Nahrungsstoffen und andrerseits geben sie auch beständig in vermehrtem Maße Endprodukte ab.

Man könnte versucht sein, die Frage aufzuwerfen, wozu die Lymphe und die Gewebsflüssigkeit überhaupt vorhanden sind, und der Austausch zwischen Blut und Gewebszellen kein direkter ist. Der Nutzen dieser Einrichtung ist recht klar, denn einmal kann ganz offenbar durch diese Zwischenschaltung einer Flüssigkeit, die außerdem in die feinsten Ritzen der Gewebe hineindringt, der Stoffaustausch viel feiner geregelt werden,

---

[1]) *A. Asher* und *A. G. Barbèra:* Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe. Zeitschr. f. Biol. **36**. 154. 1897; **37**. 261. 1898. — *A. Asher* und *W. J. Gies:* Ebenda. **40**. 180. 1900. — *A. Asher* und *F. W. Busch:* Ebenda. **40**. 333. 1900. — *A. Asher* und *A. G. Barbèra:* Zentralbl. f. Physiol. **11**. 403. 1897.

sodann werden die Zellen vor einer plötzlichen Überschwemmung mit Nahrungsstoffen geschützt, und anderenteils wird dem Blut die Möglichkeit gewahrt, seine Zusammensetzung möglichst konstant zu erhalten, was nicht der Fall wäre, wenn die Stoffwechselendprodukte eines arbeitenden Organes plötzlich und unvermittelt der Blutbahn übergeben würden. Die Lymphe dient auch als Verdünnungsmittel. Eine sehr wichtige Beobachtung von *Asher* stützt diese Ansicht. Er zeigte, daß die normale Lymphe Stoffwechselprodukte enthält, welche direkt in die Blutbahn eingebracht, zu Störungen führen. Wenn z. B. Hunden ihre eigene Halslymphe in die Arteria carotis interna injiziert wird, so treten Veränderungen im Blutdruck auf.

Wir müssen nun noch einer eigentümlichen Erscheinung gedenken, die jedenfalls auch als eine Schutzvorrichtung des Organismus aufzufassen ist. Zwischen die Lymphbahnen sind nämlich Lymphdrüsen eingeschaltet. Ihre Funktion ist gewiß eine mannigfaltige. Wir können uns nach ihrem ganzen Bau wohl vorstellen, daß sie gewissermaßen wie ein Filter wirken und manche dem Körper schädliche Stoffe zurückhalten. Auch ist es denkbar, daß sie imstande sind, direkt Körper, welche in großer Menge an die Lymphe abgegeben werden, zu binden. Sie geben auch beständig Leukozyten ab und betätigen sich so am gesamten Stoffwechsel.

Der Lymphe stehen Flüssigkeiten sehr nahe, welche von den mit einem Endothel bekleideten serösen Häuten sezerniert werden und hier zum großen Teil rein mechanische Funktionen erfüllen. Man nennt sie Transsudate. Ihre Menge ist unter normalen Verhältnissen gering. Sie sind arm an Formelementen. Auch bei der Bildung der Transsudate ist die Frage lebhaft diskutiert worden, ob es sich um eine Filtration aus den Blutgefäßen handelt oder um eine „aktive" Sekretion. Auch hier liegen die Verhältnisse wie bei der Lymphe. Der Umstand, daß die Transsudate dieselben Bestandteile wie das Plasma und auch in ähnlichen Mengenverhältnissen — eine Ausnahme macht nur das Eiweiß, dessen Gehalt im Transsudat geringer ist als im Plasma — enthalten, darf nicht als zwingender Beweis für eine stattfindende Filtration angeführt werden. Unter pathologischen Verhältnissen kann das Transsudat an Menge ganz enorm zunehmen. Ist seine Bildung von entzündlichen Prozessen der serösen Häute abhängig, dann spricht man von einem Exsudat. In diesem sind die zellulären Elemente stark vermehrt. Überwiegen sie stark, dann spricht man von Eiter.

Transsudate finden sich normalerweise in der Perikardialhöhle, zwischen den Blättern der Pleura und dem Peritoneum. Hierher gehört auch die Cerebrospinalflüssigkeit und vielleicht auch der Humor aqueus. Eine ganz ähnliche Flüssigkeit finden wir auch ständig in den Gelenken und in den Bursae mucosae als Synovia. Sie enthält eine mucinähnliche Substanz. Die eigentlichen Transsudate besitzen, wie schon betont, dieselben Bestandteile wie das Plasma und vor allem auch Fibrinogen,

allerdings in so geringen Mengen, daß eine spontane Gerinnung kaum eintritt.

Wenn wir die Beziehungen zwischen der Lymphe und dem Blute genauer betrachten, dann kommen wir zu der Vorstellung, daß gewissermaßen alle Zellelemente der tierischen Gewebe teils direkt, teils indirekt in diese Flüssigkeiten eingetaucht sind. Die Gewebe erscheinen uns nicht mehr als die starren Gebilde, wie wir sie von unserer anatomischen Betrachtungsweise aus anzusehen gewohnt sind. Es existieren keine scharfen Grenzen zwischen Blut, Lymphe und Körperzellen. Ein Stillstand existiert nicht. Fortwährend fließt ein Strom von Blut nach den Zellen und umgekehrt von den Zellen durch die Lymphe zum Blut, und so vereinigen sich alle Elemente zu einer großen physiologischen Einheit für jedes einzelne Organ oder vielleicht auch nur für bestimmte Zellgruppen. Wir können uns nun auch vorstellen, welche Schwierigkeiten einer experimentellen Prüfung eines Reaktionsvorganges im tierischen Organismus entgegenstehen. Die Lymphe bildet wohl einerseits ein enges Bindeglied zwischen Blut und Gewebszellen, sie kann aber andrerseits auch als Barriere zwischen beiden wirken. Eingeführte Stoffe, deren Beteiligung am Zellstoffwechsel wir verfolgen möchten, können nur bis zur Lymphe gelangen und von dem Eintritt in die Stoffwechselvorgänge der Zelle selbst ausgeschlossen sein. Ob in der Lymphe selbst bedeutende Umsetzungen vor sich gehen, ob sie die dem Blute entnommenen Stoffe selbst modifiziert und den jeweiligen Verhältnissen anpaßt, sie vorbereitet, darüber wissen wir gar nichts. Hier liegt noch ein ganz gewaltiges Gebiet unbeackert vor uns!

Vorlesung XXV.

Ausscheidung der Stoffwechselendprodukte aus dem Körper.

Wir haben bereits der wichtigen Tatsache gedacht, daß das Blut und ganz speziell das Plasma resp. das Serum eine auffallend konstante Zusammensetzung hat. Es gilt dies wenigstens innerhalb bestimmter Grenzen und soweit unsere immerhin manche Fehlerquellen in sich schließenden Methoden Unterschiede erkennen lassen. Diese relative Konstanz bezieht sich, wie wir bereits betont haben, nicht allein auf die quantitativen Verhältnisse, in denen die einzelnen Stoffe vorhanden sind, sondern nach allem, was wir wissen, auch auf die qualitativen, und zwar speziell insofern, als wir nach unseren jetzigen Kenntnissen annehmen dürfen, daß z. B. die Eiweißkörper des Blutserums wohl in ihren Mengenverhältnissen schwanken können, daß sie jedoch offenbar trotz dem verschiedenartigsten Nahrungseiweiß[1]) ihre Zusammensetzung nicht ändern. Wir sprechen absichtlich von einer relativen Konstanz, weil an eine absolute gar nicht gedacht werden kann, denn das Blut wird von Moment zu Moment, je nachdem bald dieses, bald jenes Organ arbeitet, ganz bestimmte Stoffwechselprodukte enthalten. Sie finden sich jedoch in so starker Verdünnung, daß wir sie zum Teil überhaupt nur in großen Blutmengen nachweisen können. Andrerseits wird inmitten der Verdauung und auf der Höhe der Resorption und Assimilation wohl gleichfalls bald dieser, bald jener Stoff in größerer Menge in der Blutbahn zirkulieren. Meistens werden die Differenzen so gering sein, daß wir sie mit den jetzigen Hilfsmitteln gar nicht feststellen können. Sie werden meist durch die Fehlerquellen der Methoden ganz verdeckt. Immerhin muß das Blut, und darüber besteht kein Zweifel, mächtige Regulatoren besitzen, die in bestimmter Grenze seine Zusammensetzung konstant erhalten. Sie sind mannigfacher Natur

[1]) *Emil Abderhalden* und *Franz Samuely:* Beitrag zur Frage nach der Assimilation des Nahrungseiweiß im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 46. 193. 1905. — *Emil Abderhalden:* Die Bedeutung der Verdauung der Eiweißkörper für deren Assimilation. Zentralblatt f. Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten. 5. Jg. 647. 1904.

und durchaus nicht einheitlich, wie man sich meistens vorstellt. Zunächst wird das Blut vor der Überschwemmung mit ihm fremden Stoffen und namentlich mit den in der Nahrung zugeführten Verbindungen durch die Tätigkeit des Darmes geschützt. Wir könnten sonst, wie wiederholt betont worden ist, nicht verstehen, weshalb die Zusammensetzung des Serums beständig auch qualitativ gleich bleibt. Durch die Tätigkeit der Verdauungsfermente werden all die komplizierten, verschiedenartigen, von Fall zu Fall wechselnden Nahrungsstoffe in ihre Bausteine zerlegt und aus diesen formt der Darm und vielleicht auch die Leber körpereigene Stoffe. Der Darm erhält durch diese Funktion eine ganz eigenartige Stellung. Er sorgt dafür, daß den Gewebszellen stets dieselbe Nahrung geboten werden kann und macht sie damit völlig von der Art der dem Darm zugeführten Nahrungsmittel unabhängig. Wir gehen nicht fehl, wenn wir in diesem Sinne dem Darm eine wichtige Rolle in der Erhaltung der Arteigenheiten jeder Tierspezies zuschreiben.

Einen zweiten Regulationsmechanismus findet das Blut in der Lymphe. Sie vermittelt, wie wir gesehen haben, den Stoffaustausch zwischen diesem und den Gewebszellen. Die Lymphe kann aus dem Blut Stoffe aufnehmen und von den Gewebszellen können solche abgegeben werden. Sie kann letztere zurückhalten und sie ganz allmählich dem Blute zur weiteren Ausscheidung aus dem Körper übergeben.

Das Hauptausscheidungsorgan der Stoffwechselendprodukte und der im Organismus nicht verwendbaren Stoffe sind die Nieren. Sie bilden eine weitere Garantie für eine möglichst gleichmäßige Zusammensetzung des Blutes. Sie reichen unter normalen Verhältnissen zu diesem Zwecke auch völlig aus. Kommt es jedoch vor, daß die Nieren aus irgend einem Grunde allein nicht fähig sind, um die dem Blute fremden Stoffe zu entfernen, so treten andere Organe in mehr oder weniger großem Maßstabe vikariierend für sie ein. Es können fast alle Drüsen des Organismus in diesem Sinne tätig sein und auch unter ganz normalen Verhältnissen verlassen unzweifelhaft stets kleinere Mengen von derartigen Produkten den Organismus auf diesen Wegen. Es läßt sich dieses Verhalten in besonders klarer Weise zeigen, wenn dem Organismus körperfremde Stoffe einverleibt werden. So läßt sich beispielsweise Jodkalium nach seiner Einführung in den Darm in ganz kurzer Zeit im Speichel und auch im Schweiß nachweisen. Wird Morphium subkutan injiziert, so wird es zum Teil in den Magen ausgeschieden. Auch Harnstoff findet man im Schweiß, und zwar besonders dann, wenn die Nieren ihrer Aufgabe nicht gewachsen sind. Dem Darm kommt ebenfalls eine ganz bedeutende Rolle auch als Ausscheidungsorgan zu, und zwar ganz normalerweise. Wir haben schon gesehen, daß die alkalischen Erden und Schwermetalle sicher zum großen Teil direkt in den Darm, und zwar wohl in größtem Umfang in den Enddarm ausgeschieden werden. Der tierische Organismus vermag ferner viele dem Organismus fremde Stoffe zu binden, wodurch das Blut und die Gewebe vor einer Überschwemmung mit diesen bewahrt wird. Diese Stoffe werden

dann im Laufe vieler Wochen ganz allmählich abgegeben. Auf die Fähigkeit der Gewebszellen, speziell der Leber, viele Verbindungen durch Oxydations- und Reduktionsprozesse unschädlich zu machen und in geeigneten Fällen mit bestimmten Stoffen, wie Glykokoll, Glukuronsäure, Schwefelsäure, Harnstoff zu kuppeln, sind wir wiederholt ausführlich eingegangen.

Die Bedeutung der verschiedenen Drüsen und Drüschen als Ausscheidungsorgane körperfremder Stoffe und von Stoffwechselendprodukten tritt hinter der der Nieren ganz zurück. Diese sind durch ihren anatomischen Bau für ihre wesentlichste Funktion gekennzeichnet. In erster Linie fällt das eigentümliche Verhalten der Blutgefäße auf. Die Nierenarterie zerfällt in viele Äste und Ästchen, die sich schließlich zum sog. *Malpighi*schen Gefäßknäuel auflösen. Aus diesem geht dann ein neues Gefäß, das sog. Vas efferens, hervor, das wiederum in ein feines Geflecht von Kapillaren zerfällt, das die Nierenkanälchen umspinnt. Alle diese feinen Gefäße sammeln sich schließlich, um zur Nierenvene vereinigt das nun von den Stoffwechselendprodukten und sonstigen Stoffen befreite Blut dem Körper zurückzuführen. Das größte Interesse hat die Aufknäuelung der Vasa afferentia zum *Malpighi*schen Knäuel erregt. Sie ist im Sinne einer Oberflächenvergrößerung aufzufassen. Sehr beachtenswert ist die Tatsache, daß das Vas efferens bedeutend enger ist als das Vas afferens.

Der *Malpighi*sche Knäuel ist von einer Kapsel, der sog. *Bowman-Müller*schen Kapsel umgeben. Sie besteht aus einer dünnen, aus Epithelzellen zusammengesetzten Blase, die vom Gefäßknäuel gewissermaßen eingestülpt ist. Sie selbst stellt den Anfang des Harnkanälchens dar. Dieses bildet nicht einen einfachen Ableitungskanal, sondern zeigt zunächst einen gewundenen Verlauf. Man nennt dieses Teilstück, das sich durch seine Weite schon deutlich von der folgenden Partie des gesamten Harnkanälchens abhebt, Tubulus contortus. Es verengt sich plötzlich und beschreibt eine in die Marksubstanz der Niere hinein reichende Schleife (*Henle*sche Schleife). Diese zeigt nach ihrer Rückkehr in die Rinde eine nochmalige Erweiterung, um nun nach einem weiteren gewundenen Teilstücke, dem *Schweigger-Seidel*schen Schaltstück, sich durch ein enges Verbindungsstück in die sog. Sammelröhre zu ergießen. Eine solche nimmt mehrere der bis zu ihr selbstständig verlaufenden Harnkanälchen auf. Sie selbst mündet mit anderen an der Oberfläche einer Papille in das Nierenbecken. Wir wollen noch erwähnen, daß das Epithel dieser verschiedenen Teilstücke der Harnkanälchen kein gleichartiges ist. Wir berühren hier diese Verhältnisse kurz, um darzutun, daß der Vorgang der Nierensekretion und die Bildung des Harns ganz offenbar kein einfacher Prozeß ist. Der ganze komplizierte Bau der Nieren muß seinen Zweck haben. Wir müssen uns bei der Betrachtung der Nierenfunktion eng an die anatomischen Verhältnisse halten und versuchen, einen Aufschluß über die Bedeutung der verschieden organisierten Teile der Harnkanälchen zu erhalten. Bevor wir auf die Diskussion der Frage nach der Harnabsonderung eingehen, wollen wir gleich hier im Anschluß an die kurze Schilderung des Baues der

Nierenkanälchen einen Blick auf diejenigen Arbeiten werfen, welche sich mit der Funktion der verschiedenen Teilstücke befaßt haben. Es sei von vorneherein bemerkt, daß der Urin nach allem, was wir wissen, nicht in der Form, in welcher er das Nierenbecken verläßt, um sich in die Harnblase zu ergießen, aus dem Blute abgeschieden wird. Es findet wahrscheinlich in den Kanälchen eine Resorption von Stoffen statt, und zwar teils von Wasser, teils auch von anderen Verbindungen.[1]) Wir dürfen allerdings nicht verschweigen, daß Versuche bekannt sind, welche gegen eine solche Annahme sprechen.[2]) Auch ist eine Rückresorption eigentlich nur unter Bedingungen beobachtet worden, die nicht als normale betrachtet werden dürfen. Als ein besonders geeignetes Objekt zur Entscheidung dieser Fragen ist der Frosch zu nennen. Bei ihm erhält nämlich die Niere ihr Blut aus zwei Quellen. Einmal führt ihr die Arteria renalis solches zu und dann auch die Nierenpfortader, die Vena renalis advehens. Die erstere versorgt die Gefäßknäuel, die letztere die Harnkanälchen. Wird die Arteria renalis unterbunden, so hört die Harnsekretion vollständig auf. Wird dagegen der Blutzufluß durch die Vena renalis advehens behindert, so wird beständig weiter Urin sezerniert. Hätten die Harnkanälchen die Funktion, aus dem durch die *Bowman*sche Kapsel sezernierten Produkte Wasser und feste Bestandteile aufzunehmen und an das Blut abzugeben, dann wäre zu erwarten, daß nach Unterbindung der die Harnkanälchen versorgenden Gefäße nun eine vermehrte Urinausscheidung erfolgt. Dem ist jedoch nicht so. Die Menge des Urins nahm im Gegenteil ab. Wir müssen diese Frage noch offen lassen. Es ist wohl denkbar, daß eine Resorption nur unter bestimmten Umständen erfolgt. Wir müssen gleich an dieser Stelle darauf aufmerksam machen, wie außerordentlich schwer eine klare Beurteilung irgend eines Eingriffes in die normalen Funktionen der Nieren ist. Wir wissen nie mit voller Schärfe, welches die primäre Ursache irgend einer Erscheinung ist, und welches die sekundäre. Vor allem ist an den ausschlaggebenden Einfluß der Blutversorgung bei der Harnbildung zu denken. Es ist z. B. wohl möglich, daß im vorliegenden Falle die verminderte Harnsekretion auf eine Stauung des Blutes in einem Teil der Glomeruli zurückzuführen ist. Wir werden auf die Frage der Rückresorption noch zurückkommen.

Um die Funktion der einzelnen Abschnitte der Harnkanälchen zu erforschen, hat man Stoffe in die Blutbahn gebracht, welche sich im mikroskopischen Präparate leicht erkennen lassen. So fand *Heidenhain*[3]) nach der Einführung von indigschwefelsaurem Natron dieses Salz in den Epi-

[1]) *H. Ribbert:* Über Resorption von Wasser in der Marksubstanz der Niere. *Virchows* Archiv. **93**. 169. 1883. — *W. v. Sobieranski:* Über die Nierenfunktion und Wirkungsweise der Diuretica. Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **35**. 144. 1895.

[2]) *A. Gurwitsch:* Zur Physiologie und Morphologie der Nierentätigkeit. *Pflügers* Archiv. **91**. 71. 1902. — *A. P. Beddard:* Some effects of the ligature of the renal artery in the frog. The Journal of Physiol. **28**. 20. 1901.

[3]) *R. Heidenhain:* Mikroskopische Beiträge zur Anatomie und Physiologie der Nieren. Archiv f. mikrosk. Anat. **10**. 1. 1874. — Vgl. auch Versuche über den Vorgang der Harnabsonderung. *Pflügers* Archiv. **9**. 1. 1874.

thelien der Harnkanälchen wieder. Er schloß aus diesem Befunde, daß diese die Aufgabe haben, dem durch die *Bowman*sche Kapsel abgegebenen Sekrete die spezifischen Harnbestandteile beizumengen. Man kann diese Beweisführung nicht als eine zwingende annehmen, weil die erhaltenen mikroskopischen Bilder ebensogut einer Rückresorption von indigschwefelsaurem Natron aus den Harnkanälchen entsprechen können. Auch Karmin ist zu derartigen Versuchen verwendet worden.[1]) Auch die Resultate dieser Versuche sind nicht eindeutig. *Dreser*[2]) versuchte ferner die Frage zu entscheiden, an welchem Orte das Säurefuchsin ausgeschieden wird. Er injizierte Fröschen täglich 3—4 cm^3 Säurefuchsin in den Rückenlymphsack. Etwa eine Stunde nach der Injektion läßt sich weder in den Glomeruli noch in den gewundenen Harnkanälchen Farbstoff nachweisen. Er findet sich nur im Lumen der abführenden Harnkanälchen. Auch nach lange dauernder Farbstoffinjektion bleiben die Glomeruli farblos. In den gewundenen Kanälchen hingegen finden sich später Farbstoffteilchen in dem dem Lumen zugewendeten Ende der Epithelien. Versuche mit Alizarinkarmin ergaben, daß dieses nicht in den Tubuli contorti auftritt, sondern nur in den weiter stromabwärts gelegenen Abschnitten der Harnkanälchen. *Dreser* schließt aus seinen mit noch anderen Farbstoffen ausgeführten Versuchen, daß in den gewundenen Harnkanälchen nur eine Sekretion und keine Resorption stattfindet. Wir sehen, daß von der Entscheidung der Frage nach der Resorptionsfähigkeit des Epithels der gewundenen Harnkanälchen unsere ganze Auffassung der erhaltenen mikroskopischen Bilder abhängig ist. Solange dieses Problem nicht eindeutig entschieden ist, ist es ganz unmöglich, in einwandfreier Weise die Funktion der verschiedenen Partien der Harnkanälchen zu ergründen. Genau dasselbe mikroskopische Bild kann als für eine Ausscheidung und ebensogut als für eine Resorption sprechend angesehen werden. Die ganze Frage nach der speziellen Funktion der anatomisch verschieden aufgebauten Abschnitte der Harnkanälchen ist nach diesen Versuchen eine noch offene.

Sehen wir nun zu, ob unsere Kenntnisse der Nierenfunktion überhaupt ausreichen, um uns ein klares Bild der Urinbildung zu geben. Vor allem müssen wir hervorheben, daß es bis jetzt nicht gelungen ist, in einwandfreier Weise sekretorische Nerven für das Nierenepithel nachzuweisen. Alle Nerveneinflüsse, welche auf die Urinabscheidung zu konstatieren sind, lassen sich mehr oder weniger direkt auf eine Änderung der Innervation der Gefäße zurückführen. Die Größe der Blutzirkulation steht in innigstem Zusammenhang mit der Menge der Urinsekretion. Dieses Abhängigkeitsverhältnis ist ganz selbstverständlich, denn je mehr Blut

---

[1]) Vgl. z. B. *Adolf Schmidt:* Zur Physiologie der Niere. Über den Ort und den Vorgang der Karminabscheidung. *Pflügers* Archiv. **48**. 34. 1891.

[2]) *H. Dreser:* Histochemisches zur Nierenphysiologie. Zeitschrift f. Biologie. **21**. 41. 1885. — Vgl. auch *P. Grützner:* Zur Physiologie der Harnsekretion. *Pflügers* Archiv. **24**. 441. 1881. — *M. Nussbaum:* Über die Sekretion der Niere. *Pflügers* Archiv. **16**. 139. 1878 u. **17**. 580. 1879.

die Nieren passiert, um so mehr ist den Nierenzellen Gelegenheit geboten, ihr Sekret zu bilden. In Betracht kommt namentlich auch der Blutdruck. Die ganze Anordnung der Glomeruli bringt es mit sich, daß das Blut unter einem verhältnismäßig hohen Druck den Gefäßknäuel passieren muß. In dieser Hinsicht ist namentlich das schon erwähnte Verhalten der Vasa efferentia, die bedeutend enger sind als die Vasa afferentia, von Bedeutung. *Ludwig*[1]) stützte auf diesen Umstand seine viel diskutierte Theorie der Harnabsonderung. Er versuchte sie einer rein physikalischen Erklärung zugänglich zu machen und dachte vor allen Dingen an eine Filtration durch die Glomeruli in den Anfangsteil der Harnkanälchen. Bei dieser müßte der Harn eine gleiche Zusammensetzung zeigen wie das Plasma des Blutes. Dies ist nun nicht der Fall. *Ludwig* erklärte sich diese Erscheinung durch die Annahme, daß in den Harnkanälchen eine Rückresorption stattfindet, und zwar müßte sie sowohl Wasser als die übrigen Bestandteile betreffen. Es sind sehr bald gewichtige Bedenken gegen die Annahme einer alle Harnbestandteile betreffenden Filtration geltend gemacht worden. Vor allem wurde darauf hingewiesen, daß es wohl verständlich ist, daß die Bluteiweißkörper unter normalen Verhältnissen die Gefäßendothelien nicht passieren, daß man dagegen erwarten müßte, daß z. B. auch Zucker, der doch stets im Plasma vorhanden ist, in den Harn übertreten würde. Dies ist nun unter normalen Verhältnissen nicht der Fall. Dasselbe gilt auch für andere Substanzen. Man hat zur Erklärung dieser Erscheinung oft darauf hingewiesen, daß der Zucker im Blute vielleicht nicht frei, sondern in Bindung enthalten sei und deshalb nicht mitfiltriere. Eine solche Annahme entbehrt jedoch jeder Stütze. Gegen einen einfachen Filtrationsprozeß spricht namentlich eine quantitative Betrachtung der Harnstoffabgabe. Das Plasma enthält etwa 0·05% Harnstoff. Es müßte somit der abgesonderte Urin ebenfalls dieselbe Menge enthalten. Tatsächlich findet man im Urin etwa 2% Harnstoff. Hält man an der Vorstellung einer reinen Filtration fest, dann müssen wir zu der Annahme greifen, daß der Urin in den Harnkanälchen auf zirka $^1/_{40}$ seines Volumens eingedickt wird. Man hat auch gefunden, daß nach ganz kurze Zeit dauernder Absperrung der Blutzufuhr zur Niere die Harnausscheidung versagt und erst nach etwa 45 Minuten wiederkehrt. Faßt man das Glomerulusendothel und das der *Bowman*schen Kapsel als einfache Filtrationsmembrane auf, so ist uns diese lange Unterbrechung ihrer Funktion schwer verständlich.

Es sind besonders in der neueren Zeit mehr und mehr Tatsachen bekannt geworden, welche in Analogie mit anderen Drüsen auf eine ganz beträchtliche aktive Arbeitsleistung während der Sekretion hinweisen. Ein-

[1]) *Carl Ludwig:* Vgl. „Nieren und Harnbereitung" im Handwörterbuch der Physiol. von *R. Wagner*. 2. 629. 1844. — Über die Beziehungen zwischen dem Bau und den Leistungen der Niere. Wiener med. Wochenschr. 14. Nr. 13. 14. 1864. — Einige neue Beziehungen zwischen dem Bau und der Funktion der Niere. Sitzungsber. d. Kais. Akad. d. Wissensch. 48. 1863.

mal ist bei vermehrter Sekretion eine Temperatursteigerung beobachtet worden, und dann läßt sich während erhöhter Arbeitsleistung auch ein gesteigerter Sauerstoffverbrauch und eine vermehrte Kohlensäureproduktion feststellen.[1]) Wir gehen nicht fehl, wenn wir nach allem, was wir wissen, die Niere in ihrer ganzen Funktion im Wesentlichen den anderen Drüsen an die Seite stellen und annehmen, daß keine einfache Filtration[2]) statthat, sondern daß sowohl die Epithelien der Glomerulusschlinge als auch die der Harnkanälchen eine wirkliche Sekretion vollführen. Wir kennen auch zahlreiche Stoffe, welche die Urinsekretion steigern, ebenso wie wir bei den anderen Drüsen auf derartiger Substanzen gestoßen sind. Allerdings ist für eine große Zahl dieser Stoffe der Nachweis erbracht worden, daß sie ihren Einfluß nur indirekt auf die Nierenzellen geltend machen, indem sie die Durchströmung der Niere mit Blut auf dem Wege der Gefäßinnervation beeinflussen.[3]) Für eine Reihe von Stoffen fällt diese Ursache weg.

Wir wollen, um Mißverständnissen vorzubeugen, ausdrücklich betonen, daß unzweifelhaft auch hier, wie bei allen Resorptions- und Sekretionsvorgängen im tierischen Organismus überhaupt, rein physikalische Prozesse eine bedeutsame Rolle spielen. Es ist wohl möglich, daß auch die reine Filtration bei der Harnbildung mit anderen Prozessen zusammen in Betracht kommt. Immerhin würden wir den Tatsachen vorgreifen, wenn wir den Filtrationsprozeß als bewiesen ansehen wollten. Wir können ihn nur indirekt erschließen und müssen sofort zu der Hilfshypothese der Rückresorption durch die Epithelien der Harnkanälchen greifen. Eine andere Möglichkeit erscheint uns wahrscheinlicher, nämlich die, daß der *Malpighi*sche Knäuel nicht die einzige Ausscheidungsstelle der Harnbestandteile darstellt. Wir haben bereits gesehen, daß die Vasa efferentia sich wiederum um die Harnkanälchen zu feinsten Kapillarnetzen aufsplittern. Diesem Verhalten muß unbedingt eine Bedeutung in der Harnbildung zukommen. Es ist möglich, daß hier die Rückresorption in Betracht kommt, es ist jedoch auch denkbar, daß die Epithelien der Harnkanälchen aus der Blutbahn ganz bestimmte Stoffe entnehmen, anreichern und in bestimmten Perioden nach dem Lumen der Harnkanälchen ausscheiden. Zunächst müssen wir des wichtigen Umstandes gedenken, daß die *Bowman*sche Kapsel zahlreiche, fein verzweigte Nervenfasern besitzt, die ihren Ursprung von Gefäßnerven aus nehmen. Auch die Blutkapillaren sind auffallend reich mit Nervengeflechten versehen. Ferner ist es gelungen, Nervenstämmchen aufzufinden, welche die Harnkanälchen versorgen, und

[1]) *J. Bancroft* und *T. G. Brodie:* Der Gaswechsel der Niere. Journal of Physiol. **32**. 18. 1904.

[2]) Vgl. auch *Torald Sollmann:* Durchströmungsversuche an ausgeschnittenen Nieren. American Journal of Physiol. **13**. 241. 1905. — *Wilh. Filehne* und *Joh. Biberfeld:* Beiträge zur Lehre von der Diurese. Gibt es eine Filtration an tierischen Membranen? *Pflügers* Archiv. **111**. 1. 1906.

[3]) Vgl. u. a. *O. Loewi:* Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. **53**. 15. 33. 49. 1905.

zwar sieht man von einzelnen, marklosen Nervengeflechten aus feinste Fäserchen zwischen dem Epithel speziell der Tubuli contorti aufsteigen. Derartige Nervenendigungen sind übrigens auch für das Epithel der *Bowman*schen Kapsel, der geraden Harnkanälchen und auch für die Sammelkanälchen beobachtet worden. Daß die Gefäße der Nieren und speziell die der Rindenkapillaren eine so ausgedehnte Nervenversorgung besitzen, erklärt uns die auffallend feine Reaktion der Nierengefäße auf die verschiedenartigsten Einwirkungen. Mehr und mehr hat es sich gezeigt, daß eine große Zahl von Stoffen, denen man eine spezifische Einwirkung auf das Nierenparenchym zugeschrieben hat, nur in der Weise die Harnbildung beeinflussen, daß sie den Blutstrom verlangsamen oder beschleunigen. Diese innige Abhängigkeit der Harnsekretion von der Blutzufuhr mag die wesentlichste Ursache gewesen sein, daß man der Niere allen anderen Drüsen des tierischen Organismus gegenüber eine Sonderstellung zugeschrieben hat.

Wir haben wiederholt kennen gelernt, daß z. B. die Pankreasdrüse in ihrer Funktion — in gewissen Grenzen natürlich — ganz unabhängig von der Blutzufuhr ist. Sie bildet ihr Sekret fortwährend, sie gibt es jedoch nur auf ganz bestimmte Reize hin ab. Ganz anders verhält sich die Niere. Ihre Tätigkeit ist eine ganz andere, wie denn auch ihre Funktion in jeder Beziehung eine ganz andere Bedeutung hat, als die aller anderen Drüsen. Die Niere muß in allererster Linie in feinster Weise auf die Zusammensetzung des Blutes eingestellt sein. Sie muß in allen Fällen sehr rasch arbeiten und hat nicht in jedem Einzelfalle Reizen zu folgen, die ihr durch die Nervenbahnen reflektorisch zugeleitet werden. Die chemische Zusammensetzung des Blutes ist ausschlaggebend. Sei es nun, daß die Gefäßnerven durch diese direkt beeinflußt werden und z. B. eine Gefäßerweiterung oder -verengerung bedingt wird, sei es daß bestimmte Harnbestandteile auf die Epithelien der Harnkanälchen von Einfluß sind. Wir halten letztere Annahme für recht wahrscheinlich und stellen uns vor, daß diese Epithelien ganz spezifische Stoffe abfangen, anreichern und dann zur Ausscheidung bringen. Nur so läßt sich die oben erwähnte, relativ hohe Konzentration des Harnes an Harnstoff verstehen. Nun finden sich mancherlei Beobachtungen, die auf eine solche spezifische Funktion der Nierenepithelien hinweisen. Es seien einige Beispiele angeführt. Am eingehendsten ist die Ausscheidung der Harnsäure verfolgt worden. Sie läßt sich leicht nachweisen.[1]) Wird z. B. einem Kaninchen in Piperazin gelöste Harnsäure intravenös eingespritzt, so tritt zunächst eine beträchtliche Vermehrung der Diurese auf. 20—60 Minuten nach der Einspritzung lassen sich in den Markkanälchen der Niere Harnsäurekonkremente nachweisen. Die Glome-

---

[1]) Vgl. *Sauer:* Archiv f. mikroskop. Anatomie. **53**. 218. 1899. — *W. Ebstein* und *Artur Nicolaier:* Experimentelle Erzeugung von Harnsteinen. Wiesbaden. 1891 und: Über die Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren. *Virchows* Archiv. **143**. 337. 1896. — *O. Minkowski:* Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harnsäure bei Säugetieren. Archiv für experimentelle Path. u. Pharmak. **41**. 375. (410.) 1898.

ruli und die *Bowman*schen Kapseln sind durchwegs frei von Harnsäureeinlagerungen, dagegen finden sich in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen Harnsäurekörnchen, und zwar hauptsächlich in dem dem Lumen der Kanälchen zugekehrten Ende, angehäuft. Ganz dasselbe Bild erhielt *Anten*[1]) an Nieren von Hunden. Er schaltete einem lebenden Hunde die Nieren aus dem allgemeinen Kreislauf aus und ließ nun durch diese eine Lösung von frisch gefälltem Chlorsilber in Ammoniak fließen, um die vorhandene Harnsäure als Silberurat zu fällen. Es fanden sich die Silberkörnchen hauptsächlich in den Zellen der gewundenen Kanälchen und besonders im basalen Teil der Zellen. Auch die Epithelien der aufsteigenden Röhrchen der *Henle*schen Schleife zeigten einzelne Anhäufungen, niemals jedoch die absteigenden Kanälchen. Man könnte natürlich auch hier versucht sein, einzuwenden, daß die erhaltenen Bilder ebensowohl auf eine Rückresorption ausgeschiedener Harnsäure als auf eine Ausscheidung zurückgeführt werden können. Es liegen jedoch so zahlreiche Einzelbeobachtungen[2]) unter recht verschiedenen Bedingungen vor, daß man wohl annehmen darf, daß eine richtige Sekretion von Harnsäure stattfindet und ihre Aufnahme aus dem Blute höchstwahrscheinlich eine spezielle Aufgabe der Epithelien der genannten Abschnitte der gesamten Harnkanälchen ist. Wir wollen noch erwähnen, daß *Höber* und *Königsberg*[3]) nachgewiesen haben, daß die Epithelien der Harnkanälchen nicht nur lipoidlösliche vitale Farben aufnehmen, sondern auch lipoidunlösliche. Leider ist es bis jetzt nicht möglich gewesen, für den Harnstoff und andere Substanzen eine ähnliche Lokalisation der Ausscheidung wie für die Harnsäure herbeizuführen.

Wir möchten auch hier der Meinung ausdrücklich vorbeugen, als sei die Harnsekretion ein ganz einfacher und einheitlicher Prozeß. Auch hier sehen wir unzweifelhaft eine ganze Anzahl verschiedenartiger Vorgänge nebeneinander herlaufen und sich gegenseitig unterstützen. Auf der einen Seite werden Harnbestandteile durch die Kapillarwände des *Malpighi*schen Knäuels der *Bowman*schen Membran übergeben, und an dieser Stelle wird offenbar auch die Hauptmasse an Wasser herausbefördert, während fortwährend der Blutbahn durch die Epithelien der Harnkanälchen ganz bestimmte Bestandteile entnommen, angehäuft und dann weiter nach innen in das Lumen der Kanälchen abgegeben werden. Nehmen wir noch hinzu, daß viele Beobachtungen für eine in den Harnkanälchen stattfindende Resorption bereits ausgeschiedener Bestandteile und vor allem von Wasser sprechen, dann lernen wir verstehen, daß die Diuretika an mannigfachen Stellen ihren Angriffspunkt finden, und Störungen in der Harnsekretion durch verschiedenartige Ursachen bedingt sein können.[4])

[1]) *Henri Anten:* Recherches sur l'action diurétique de la caféine et de la théobromine. Arch. internat. de pharmacodynamie et de thérapie. 8. 455. 1901.

[2]) Vgl. u. a. *Courmont* et *André:* Journal de physiol. et pathol. général. 7. 255. 1905.

[3]) *Rudolf Höber* und *A. Königsberg:* Farbstoffausscheidung durch die Nieren. *Pflügers* Archiv. **108**. 323. 1905.

[4]) Es sei hier z. B. auf die Vermutung von *Rudolf Metzner* (Die Absonderung und Herausbeförderung des Harnes [Niere, Ureter, Blase]. Handbuch der Physiologie

Wir müssen noch einmal auf den Umstand zurückkommen, daß unter normalen Verhältnissen kein Zucker in den Harn übertritt. Man glaubte diesen Umstand durch die Annahme erklären zu können, daß die Glukose nicht als solche im Blute zirkuliert, sondern in irgend einer Weise an kolloidale Substanzen gebunden ist. Wir haben jedoch bereits erwähnt[1], daß der direkte Versuch ergeben hat, daß diese Vorstellung keineswegs berechtigt ist. Der Zucker ist als solcher im Blute vorhanden. Offenbar sind die Gefäßendothelien der Nieren auf einen ganz bestimmten Gehalt des Blutes an Zucker eingestellt. Ist er erhöht, so tritt Zucker in den Urin über. Nun ist es recht wahrscheinlich gemacht worden, daß es Stoffe gibt, welche bewirken, daß auch dann Zucker in den Harn übergeht, wenn keine Hyperglukämie besteht. Es sei einmal an das Phloridzin erinnert, das nach vielen Beobachtern direkt auf die Nieren — und hier wohl zunächst auf die Gefäßendothelien — einwirken soll.[2]) Neuerdings teilen *Underhill* und *Closson*[3]) mit, daß auch diejenige Glukosurie, welche auftritt, wenn Kochsalz in die Blutbahn eingebracht wird, unter Umständen als eine direkte Beeinflussung der Nieren aufzufassen ist. Sie fanden, daß es sehr auf den Ort der Einbringung der Kochsalzlösung ankommt. Wurde sie in eine Gehirnarterie eingebracht, dann trat Hyperglukämie auf und in deren Gefolge Glukosurie, jedoch keine Polyurie.[4]) Injizierten jedoch die genannten Forscher die Kochsalzlösung in eine Körpervene, so zeigte sich bald Polyurie und gleichzeitig Zuckerausscheidung, hingegen wies der Zuckergehalt des Blutes keine Erhöhung auf, er nahm im Gegenteil ab. Die Glukosurie muß in diesem Falle somit eine andere Ursache haben als im ersten Versuche und dürfte in einer Einwirkung auf die Gefäßendothelien der Niere zurückzuführen sein.

Wenn wir bedenken, daß die Niere die Funktion hat, jeden abnormen Bestandteil des Blutes und jeden normalen, sobald seine Menge die Norm übersteigt, auszuscheiden, dann ergibt es sich ganz von selbst, daß es unmöglich ist, bestimmte Angaben über die Zusammensetzung des Urins zu machen. Sie wird in erster Linie abhängig sein von der Art der zugeführten Nahrung und auch der Intensität des Zellstoffwechsels. Es läßt sich weder über die Menge des z. B. vom Menschen pro Tag ausgeschiedenen Urins, noch über seine Reaktion und sein Verhalten überhaupt etwas Einheitliches aussagen. Die einzelnen Produkte, die im Harn ausgeschieden werden, haben wir alle bereits besprochen und auch in jedem Einzelfalle auf ihre Quelle zurückgeführt. Die Stoffwechselendprodukte werden stets mit einer mehr oder weniger großen Menge von Salzen ausgeschieden. Sie stammen

---

des Menschen, herausgegeben von *W. Nagel.* Bd. II. 1. Hälfte. S. 207 [283]. 1906) verwiesen, daß der beim Diabetes insipidus auftretenden Polyurie eine verminderte oder aufgehobene Rückresorption von Wasser in den Harnkanälchen zugrunde liegt.

[1]) *Leon Asher* u. *R. Rosenfeld:* Über das physikalisch-chemische Verhalten des Zuckers im Blute. Zentralblatt für Physiologie. **19**. 449. 1905. — Vgl. auch Vorlesung II. S. 31.

[2]) Vgl. Vorlesung V, S. 88.

[3]) *Frank P. Underhill* und *Oliver E. Closson:* Der Mechanismus der durch Salze erzeugten Glukosurie. American Journal of Physiol. **15**. 321. 1906.

[4]) Vgl. Vorlesung V, S. 88.

gewiß zum Teil von Stoffumsetzungen und von Gewebszerfall her, zum großen Teil sind sie jedoch direkt auf die zugeführte Nahrung zurückzuführen. Der Wassergehalt des Urins wird nicht allein von der zugeführten Menge abhängen, sondern vor allem auch von dem sonstigen Verbrauch des Organismus. Wir werden gleich sehen, daß der tierische Organismus in der Wasserverdunstung von seiner Oberfläche aus einen mächtigen Wärmeregulator besitzt. Wir dürfen erwarten, daß ein und dasselbe Individuum unter gleichbleibenden Bedingungen und quantitativ und qualitativ gleicher Kost einen Urin ausscheidet, der in engen Grenzen eine konstante Zusammensetzung hat. Auffallenderweise liegen exakte und ausführliche Harnanalysen nur in sehr geringer Zahl vor. Vor allen Dingen ist meist die Zusammensetzung der zugeführten Nahrung ganz unberücksichtigt geblieben. Es ist klar, daß derartige Analysen für jede weiteren Schlußfolgerungen und Fragestellungen gänzlich wertlos sind. Die große Lücke in unserem Wissen ist um so empfindlicher, als wir ohne Zweifel imstande sein würden, aus exakten Harnanalysen, welche auf alle im Harn vorhandenen Stoffe Rücksicht nehmen, manche Rückschlüsse auf den Zellstoffwechsel zu ziehen, und vor allem müßten derartige Untersuchungen bei pathologischen Prozessen von der größten Bedeutung sein. In neuerer Zeit hat es *Otto Folin*[1]) unternommen, an ein und demselben Individuum während mehrerer Tage bei gleichbleibender Kost den Urin zu analysieren. Wir können leider das wertvolle Zahlenmaterial hier nicht in seinem ganzen Umfange vorlegen und müssen uns begnügen, eine Einzeluntersuchung mitzuteilen. Sie ist in der folgenden Übersicht wiedergegeben. Die Nahrung umfaßte: 500 *cm*³ Milch, 300 *cm*³ Rahm mit einem Fettgehalt von 18—22%, 450 *g* Eier, 200 *g* Horlicks Malzmilch, 20 *g* Zucker, 6 *g* Kochsalz. Dieses Gemisch enthielt etwa zwei Liter Wasser, außerdem erhielt das Versuchsindividuum noch 900 *cm*³ Wasser extra. In dieser Nahrung wurden ihm zugeführt: 119 *g* Eiweiß, zirka 148 *g* Fett und 225 *g* Kohlehydrate. Daß diese Mischung eine recht konstante Zusammensetzung hatte, bewiesen Bestimmungen des Chlors (zirka 6·1 *g*), der Schwefelsäure (zirka 3·7 *g*), der Phosphorsäure (zirka 5·8 *g*) und des Stickstoffs (zirka 19·0 *g*).

Harnanalyse eines normalen Individuums.

Körpergewicht	Datum	Volumen des Urins	Gesamtstickstoff	Harnstoff-Stickstoff	Ammoniak-Stickstoff	Kreatinin-Stickstoff	Harnsäure-Stickstoff	Stickstoff anderer Verbindungen
70·8 *kg*	21. Sept.	1520 *ccm*	15·9	13·7	0·64	0·61	0·08	0·81
	22. „	1530 „	16·6	14·5	0·72	0·58	0·10	0·80
	23. „	1460 „	16·6	14·4	0·73	0·56	0·11	0·83
	24. „	1430 „	16·5	14·2	0·75	0·52	0·12	0·90
70·1 *kg*	25. „	1380 „	16·6	14·5	0·86	0·54	0·11	0·85

[1]) *Otto Folin:* Approximatly complete analyses of thirty „normal" urines. American Journal of Physiology. **13.** Nr. 1. 45. 1905 und Laws governing the chemical composition of urine. Ebenda. **13.** Nr. 1. 66. 1905.

40*

Auf 100 g des Gesamtstickstoffs berechnet, ergeben sich folgende Werte:

Datum	Harnstoff	Ammoniak	Harnstoff und Ammoniak	Kreatinin	Harnsäure	Stickstoff anderer Verbindungen
21. Sept.	85·9	4·1	90·0	3·8	0·5	5·7
22. "	86·9	4·3	91·2	3·6	0·6	4·6
23. "	86·5	4·4	90·9	3·4	0·7	5·0
24. "	86·1	4·5	90·6	3·2	0·7	5·5
25. "	85·7	5·2	90·9	3·3	0·7	5·1

Datum	Gesamt-Schwefel als Sulfat bestimmt (S)	Anorganische Schwefelsäure (S_1)	Ätherschwefelsäure (S_2)	Neutraler Schwefel als Sulfat bestimmt (S_3)
21. Sept.	3·31	2·85	0·25	0·21
22. "	—	3·00	0·25	—
23. "	3·35	2·89	0·28	0·18
24. "	3·20	2·73	0·24	0·13
25. "	3·25	2·92	0·21	0·12

Datum	In Prozent des gesamten Schwefels S_1	S_2	S_3	Azidität in cm^3 $\frac{n}{10}$ gesamte	anorganische	organische
21. Sept.	86·1	7·6	6·3	589	219	370
22. "	—	—	—	630	299	331
23. "	86·3	8·3	5·4	625	432	193
24. "	85·3	7·5	4·1	617	—	—
25. "	89·8	6·5	3·7	646	276	370

Datum	Gesamtmenge an Phosphaten als P_2O_5 bestimmt	Chlor in g	Indikan (*Fehling*sche Lösung = 100)
21. Sept.	3·98	6·3	140
22. "	4·16	5·7	150
23. "	3·84	5·8	140
24. "	3·68	5·7	140
25. "	3·85	5·2	130

Es ergibt sich ohne weiteres, daß der an verschiedenen Tagen gesammelte Urin bei gleichbleibenden Bedingungen eine recht konstante Zusammensetzung aufweist. Es wäre von dem größten Interesse, derartige Analysen bei gleichbleibender Kost und vor allem bei derselben Eiweißart und -menge auch unter pathologischen Verhältnissen in größerem Maßstabe durchzuführen. Es müßte gewiß auf diesem Wege gelingen, einen Einblick in den Zellstoffwechsel unter verschiedenartigen Bedingungen zu erhalten. Immerhin dürfen nicht unter allen Umständen gerade aus der Zu-

sammensetzung des Harnes weittragende Schlüsse auf den Zellstoffwechsel gezogen werden. Wir müssen immer wieder betonen, wie wenig wir über diesen wissen, und an die Abhängigkeit der Funktionen verschiedener Organe voneinander erinnern. Es ist wohl möglich, daß auch ein Stoffaustausch in der Weise besteht, daß der Organismus die Abbauprodukte des einen Organs für ein anderes weiter verwertet. So kann ein weitgehender Zerfall eines spezifisch zusammengesetzten Gewebes gar nicht zur Beobachtung kommen, weil diesem keine vermehrte Ausfuhr der diesem Organe angehörenden Stoffe folgt. Die Niere ist vielleicht auch als ein „Sparorgan" des tierischen Organismus aufzufassen. Es ist wohl möglich, daß sie ihr zugeführte, für den Haushalt der Gewebe noch wertvolle Bestandteile an sich reißt und in irgend einer Weise umgewandelt dem Kreislauf zurückgibt. Wir erinnern daran, daß die Niere die Fähigkeit besitzt, Synthesen auszuführen. Ihre Zellen kuppeln Benzoësäure mit Glykokoll. Warum sollte dies der einzige synthetische Prozeß der Niere sein! Wir wollen auch noch hervorheben, daß der tierische Organismus ganz auffallend sparsam mit seinem Vorrat an Phosphorsäure umgeht. Bei gesteigerter Diurese nimmt wohl der Gehalt des Harnes an Harnstoff und Kochsalz zu, der Phosphorsäuregehalt hält sich jedoch auffallend konstant.

Die Reaktion des Harnes hängt, wie schon betont, von der Art der zugeführten Nahrung ab. Die Pflanzenfresser besitzen einen neutralen oder alkalischen Harn, die Fleischfresser in der Regel einen sauren. Der direkte Zusammenhang mit der Nahrung läßt sich einmal auf rein theoretischem Wege aus einer Vergleichung der Pflanzenasche mit der der Fleischasche voraussehen. Daß nicht besondere Eigentümlichkeiten im Stoffwechsel beider Tierklassen den Grund für die verschiedene Beschaffenheit des Urins bilden, läßt sich beweisen, indem man dem Fleischfresser Pflanzenkost zuführt. Man erhält dann einen neutralen bis schwach alkalischen Urin. Umgekehrt kann man den Pflanzenfresser zum Fleischfresser stempeln, indem man ihn hungern läßt. Er zehrt dann von seinen eigenen Geweben. Der Harn kann unter diesen Bedingungen eine saure Reaktion annehmen. Der alkalisch reagierende Harn ist besonders bei Pflanzenfressern meist stark getrübt durch das Ausfallen von alkalischen Erden. Der Harn des normalen Menschen ist bei gemischter Kost sauer. Die saure Reaktion rührt daher, daß im Zellstoffwechsel aus neutralen Verbindungen, wie z. B. aus Eiweiß, Lecithin usw. bei der Verbrennung saure Produkte hervorgehen. Der Schwefel des Eiweiß wird zum größten Teil zu Schwefelsäure, der Phosphor des Lecithins und der Nukleïnsäure zu Phosphorsäure oxydiert. Außerdem entstehen organische Säuren, wie z. B. Hippursäure, Harnsäure, Oxalsäure, aromatische Oxysäuren usw. Der Organismus besitzt übrigens Mittel und Wege, um den Säuregrad in bestimmten Schranken zu halten. Einmal kann er die entstehenden Säuren durch Umsetzung mit Alkalikarbonat neutralisieren, und wenn dieses nicht ausreicht, wird der Säureüberschuß durch beim Abbau der Proteïne frei werdendes Ammoniak gebunden.

Wir müssen hier einige allgemeine Bemerkungen über den Begriff der Azidität einschalten. Der Begriff der Säure kann von zwei Gesichtspunkten aus aufgefaßt werden.[1]) Der Chemiker versteht unter einer Säure eine Verbindung, in der an Stelle von Wasserstoffatomen Metallatome treten können. Durch deren Eintritt wird der Säurecharakter neutralisiert. Es kann somit die Azidität einer Säure durch die Menge Lauge bestimmt werden, welche nötig ist, um den Säurewasserstoff völlig zu verdrängen. Bei der eben erfolgten Besprechung der Azidität des Harnes sind wir von diesen Gesichtspunkten ausgegangen. Der Physikochemiker definiert dagegen eine Säure als eine chemische Verbindung, die in Wasser gelöst, Wasserstoffionen (H+) abdissoziiert. Je nach dem Grad der Dissoziation sprechen wir von einer starken oder schwachen Säure. Letztere wird beispielsweise in einem bestimmten Volumen weniger dissoziiert sein als eine stärkere Säure. Der Unterschied dieser beiden Gesichtspunkte wird sofort klar, wenn wir von beiden aus die Azidität einer $^1/_{32}$-Normal-Salzsäure und einer $^1/_{32}$-Normal-Essigsäure beurteilen. Vom Standpunkte des Chemikers aus haben gleiche Mengen dieser verdünnten Normalsäuren die gleiche Azidität, denn wir brauchen zur Neutralisation von beispielsweise einem Liter $^1/_{32}$-Normal-Salzsäure und einem Liter $^1/_{32}$-Normal-Essigsäure dieselbe Laugenmenge. Für den Physikochemiker dagegen ist die Azidität einer $^1/_{32}$-Normal-Salzsäure etwa 40mal so groß als die einer $^1/_{32}$-Normal-Essigsäure, weil der Dissoziationsgrad der Salzsäure in einer Verdünnung von etwa 32 Litern gleich 0·97, der der Essigsäure jedoch nur gleich 0·024 ist. Was nun die Methode der Aziditätsbestimmung anbetrifft, so ist zu bemerken, daß der Chemiker bei der Titration mit Lauge sowohl die dissoziierten Wasserstoffionen, als auch die gebundenen, in der betreffenden Verdünnung noch nicht dissoziierten feststellt. Letztere werden als potentielle Wasserstoffionen und erstere als aktuelle bezeichnet. Der Physikochemiker dagegen bestimmt nur die letzteren. Von seinem Standpunkte reagiert der Harn meist neutral oder ganz schwach sauer. Übrigens besteht zwischen der durch Titration ermittelten Azidität und der sog. Ionenazidität keine direkte Abhängigkeit. Es ist in jedem Einzelfalle wünschenswert, beide Größen zu kennen.

Wir sind im allgemeinen über die Art der Bindung der durch die Analyse nachweisbaren Stoffe im Urin wenig unterrichtet. Die Aschenanalyse als solche sagt wenig aus. Sie hat trotzdem eine große Bedeutung gerade bei der Verfolgung des Mineralstoffwechsels, wobei allerdings zu betonen ist, daß die Ausscheidungen des Darmes nicht vernachlässigt werden dürfen. Der Umstand, daß die anorganischen Stoffe wenigstens zum Teil den Organismus auch durch den Darm verlassen, kompliziert eine klare Beurteilung des gesamten Salzstoffwechsels, und zwar besonders auch deshalb, weil es unmöglich ist, in jedem Einzelfalle zu entscheiden, welchen Anteil der Aschenbestandteile der Fäzes man als nicht resorbiert

[1]) Vgl. u. a. *Rudolf Hoeber:* Die Azidität des Harns vom Standpunkte der Ionenlehre. *Hofmeisters* Beiträge. **3**. 525. 1903.

zu betrachten hat, und welchen als durch die Darmwand ausgeschieden. Den Wert der mineralischen Stoffe für den gesamten Haushalt und ihre vollständige Unentbehrlichkeit haben wir wiederholt hervorgehoben und sind überzeugt, daß exakte Stoffwechseluntersuchungen mit genauer Berücksichtigung der eingeführten und ausgeführten anorganischen Stoffe auf möglichst breiter Grundlage uns manchen Einblick in das Wesen des Zellstoffwechsels geben werden.

Wir müssen noch einer Erscheinung gedenken, die namentlich der Harn des Menschen sehr häufig zeigt. Der frisch gelassene Harn ist meistens klar und zeigt keinen Bodensatz. Dieser tritt jedoch sehr oft nach längerem Stehen des Urins auf, und zwar bald als rotes, kristallinisches Pulver, bald in Form eines ziegelmehlartigen, rötlichgrauen Niederschlages. Man nennt letzteren Sedimentum lateritium. Es löst sich beim Wärmen des Harnes völlig auf, um beim Abkühlen wieder zu erscheinen. Nach einiger Zeit beobachtet man oft, daß in diesem Sediment sich auch Kristalle abscheiden, die sich dann beim Erwärmen des Harnes nicht wieder lösen. Diese Kristalle sind freie Harnsäure, während das Sediment amorphes Mononatriumurat enthält. Das Ausfallen des letzteren ist offenbar zum Teil wenigstens auf die Abkühlung des Harnes zurückzuführen, durch die die Löslichkeit der harnsauren Salze herabgesetzt wird. Zugleich beobachtet man, daß beim Entstehen des Niederschlages im Harn die Azidität des Harnes abnimmt. Es fragt sich, ob hier ein Zusammenhang zwischen der Ausfällung der Urate und der Reaktionsänderung des Harnes besteht. Nun haben wir früher schon auf die große Schwerlöslichkeit der Harnsäure in Wasser hingewiesen.[1] Die Löslichkeit der Harnsäure beträgt bei 18°C 1 : 39.000. Die in der Literatur niedergelegten Löslichkeitsbestimmungen zeigen zum Teil sehr große Abweichungen von dem eben genannten, von *His* ermittelten Werte. Sie erklären sich einmal durch die Nichtberücksichtigung des Umstandes, daß Glas und in besonders hohem Maße das gewöhnliche Glas Alkali an das Wasser abgibt, und so natürlich die Löslichkeitsverhältnisse sich verschieben. *His* hat speziell auch auf die sehr wichtige Tatsache hingewiesen, daß die Harnsäure die Neigung hat, übersättigte Lösungen zu bilden. Das saure harnsaure Natrium, auch Mononatriumurat genannt, ist in Wasser bedeutend leichter löslich. Nun scheidet sich ja oft dieses Urat als solches aus, oft findet man jedoch freie Harnsäure im Bodensatz, und zwar in solchen Mengen, daß wir uns nicht vorstellen können, daß sie ohne weiteres als solche im Harn gelöst ist. *Camerer*[2]) verglich die Lösung der Harnsäure im Harn mit folgendem Versuche. Er mischte eine gesättigte Lösung von saurem, harnsaurem Natron, welche gegen Lackmus alkalisch reagiert, mit

---

[1]) Vgl. u. a. *Theodor Paul:* Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze in Lösungen. Pharmazeut. Ztg. **1900**. — Vgl. ferner Vorlesung XIII, S. 325.

[2]) *W. Camerer:* Zur Lehre von der Harnsäure und Gicht. Deutsche med. Wochenschrift. **17**. Nr. 10. 356. 1896.

einer Lösung von saurem, phosphorsaurem Natron. Die so hergestellte Lösung reagiert zum Schluß bei 37° sauer. Beim Abkühlen des Gemisches ändert sich die Reaktion. Sie geht in die alkalische über, und nun fällt Harnsäure aus. Es hat eine Umsetzung stattgefunden. Aus dem sauren phosphorsauren Natron (NaH_2PO_4) hat sich auf Kosten des Natronsalzes der Harnsäure alkalisch reagierendes, neutrales phosphorsaures Natron (Na_2HPO_4) gebildet, und zugleich ist Harnsäure frei geworden, die nun ihrer Schwerlöslichkeit wegen ausfällt. Wird die Lösung wieder erwärmt, so vollzieht sich der umgekehrte Prozeß. Die Reaktion des Gemisches wird wieder sauer. Im Harn finden sich nun stets in größerer oder kleinerer Menge phosphorsaure Alkalien, welche dieselbe Rolle spielen können, wie beim erwähnten Reagenzversuch. Natürlich muß dann angenommen werden, daß die Harnsäure als Mononatriumsalz im Urin gelöst enthalten ist. Es kann auch nicht bezweifelt werden, daß ein Teil der Harnsäure tatsächlich in dieser Form vorhanden ist, dagegen wird auf alle Fälle ein Teil der Harnsäure in anderer Weise im Urin in Lösung gehalten. Es geht dies daraus hervor, daß aus einer einfachen Lösung von harnsaurem Alkali die gesamte Harnsäure durch Zusatz der entsprechenden Menge Mineralsäure gefällt werden kann, während dies im Harn nicht gelingt. Ein Teil der Harnsäure bleibt auch beim Ansäuern in Lösung. Ein gutes Lösungsmittel für Harnsäure ist nun der Harnstoff. Es ist fraglich, ob man berechtigt ist anzunehmen, daß, wie *Rüdel*[1]) es sich vorstellt, eine Bindung zwischen Harnstoff und Harnsäure vorliegt, und ebenso unsicher ist es, ob nur der Harnstoff von Einfluß auf die Löslichkeit der Harnsäure ist oder nicht vielmehr auch andere im Urin enthaltene Verbindungen.

Wir haben bereits betont, daß die Epithelien der Blutgefäße und der Harnkanälchen nur diejenigen Stoffe zur Ausscheidung bringen, die dem Plasma nicht zugehören oder, die als normale Bestandteile des Blutes die Norm an Menge übersteigen. So reagiert die Niere z. B., wie schon erwähnt, äußerst fein auf Steigerungen im Zuckergehalt des Blutes. Eiweiß läßt die normal funktionierende Niere nicht passieren, es sei denn, es werden dem Organismus körperfremde Eiweißstoffe direkt mit Umgehung des Darmkanales in den Kreislauf gebracht. Diese sind für das Plasma Fremdstoffe. Daß unter pathologischen Verhältnissen bei Erkrankungen der Niere Eiweiß durch die Blutkapillaren und das Epithel der Harnkanälchen hindurchtritt, ist eine bekannte Tatsache. Der Eiweißgehalt des Urins stellt ein Symptom dar, dem mannigfache Prozesse zugrunde liegen können. Es ist nicht daran zu zweifeln, daß eine Berücksichtigung der Art des ausgeschiedenen Eiweiß uns zu mancherlei neuen Fragestellungen führen

[1]) Vgl. auch *G. Rüdel:* Zur Kenntnis der Lösungsbedingungen der Harnsäure im Harne. Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **30**. 469. 1892. — Vgl. ferner: ***Theodor Johann Zerner:*** Über die chemischen Bedingungen für die Bildung von Harnsäuresedimenten. Wiener klin. Wochenschr. **6**. Nr. 15. 272. 1893. — *A. Ritter:* Über die Bedingungen für die Entstehung der Harnsäuresedimente, ein Beitrag zur Theorie der Gicht. Zeitschr. f. Biol. **35**. 155. 1897.

muß. Wohl wird in den meisten Fällen ein einfaches Durchtreten von Plasmaeiweiß stattfinden, wir können uns jedoch auch für manche Fälle vorstellen, daß die Gewebszellen aus irgend einem Grunde Eiweiß produzieren und an das Plasma abgeben, das nach seinem ganzen Aufbau dem Plasma fremd ist und als körperfremdes Eiweiß zur Ausscheidung kommt. Es ist hier nicht der Ort, auf diese die Pathologie des Stoffwechsels eng berührenden Fragen näher einzugehen.

Wie wir schon erwähnt haben, kann der Organismus unter Umständen recht reichliche Mengen von Harnbestandteilen auch durch andere Drüsen und vor allem durch die der Haut abgeben. So läßt sich in vielen Fällen von Urämie ein direkter Harnstoffbelag der Haut nachweisen. Unter der Urämie verstehen wir einen sehr ernsten Symptomenkomplex, der zustande kommt, wenn die Nieren in mehr oder weniger ausgedehntem Maße in ihrer Funktion versagen. Der Organismus sucht sich wohl auf allen möglichen Wegen der in seinem Blute zirkulierenden „Harnbestandteile" zu entledigen. Gelingt dies nicht, dann treten Symptome auf, welche an eine Intoxikation erinnern. Man hat oft versucht, einen bestimmten Stoff des Urins als die Ursache der schweren Erscheinungen festzustellen und vor allem an den Harnstoff gedacht. Andrerseits liegen auch viele Beobachtungen vor, welche dem Harn direkt giftige Wirkungen zuschreiben. Wird z. B. einem Kaninchen Urin eines Menschen intravenös injiziert, dann wird eine zum Tod führende akute Vergiftung hervorgerufen. Verschiedene Harne zeigen einen ganz verschiedenen Grad von Giftigkeit. Es ist aus den vorliegenden Arbeiten schwer zu ersehen, welche Bedeutung dieser Erscheinung zukommt, und vor allem, welchen Stoffen die Giftwirkung zugeschrieben werden soll. Bei der Urämie haben wir vorläufig keine Ursache, an irgend einen bestimmten Stoff als auslösendes Moment des gesamten Symptomenbildes zu denken. Es können selbstverständlich die verschiedenartigsten Produkte zur Geltung kommen, und außerdem darf nie vergessen werden, daß eine nicht normale Zusammensetzung des Plasmas unmittelbar auf die gesamten Stoffwechselprozesse der Zellen zurückwirken muß, und von diesen aus es zur Bildung unvollständig oder in ungeeigneter Weise abgebauter Produkte kommen kann. Wir dürfen auch hier, wie bei allen physiologischen und pathologischen Prozessen nicht ein Organ für sich betrachten, sondern wir müssen in fortlaufender Linie die Schädigungen, die von diesem ausgehen, von Organ zu Organ und von Gewebe zu Gewebe und schließlich von Zelle zu Zelle weiter verfolgen.

Der tierische Organismus gibt durch die Haut auch normalerweise beständig Stoffe ab. Wir finden in sie beim Säugetier im Wesentlichen zweierlei Drüsen eingelagert, nämlich Schweißdrüsen und Talgdrüsen. Die ersteren entleeren ein fast nur aus Wasser bestehendes Sekret. Die Menge des pro Tag abgegebenen Schweißes wechselt ganz außerordentlich und ist von bestimmten Bedingungen abhängig, und zwar vor allem von den Anforderungen der Wärmeregulation. In der Wasserverdunstung von der Körperoberfläche aus hat der tierische Organismus das wirksamste

Mittel, seinen Körper vor Überhitzung zu bewahren. Beim Übergang des Wassers aus dem flüssigen in den gasförmigen Aggregatzustand wird in großer Menge Wärme gebunden. Dadurch wird Abkühlung bewirkt. Es ist von Interesse, daß die Tätigkeit der Schweißdrüsen vom zentralen Nervensystem beeinflußt wird. Es läßt sich durch Nervenreizung direkt eine Schweißproduktion hervorrufen.

Die Talgdrüsen haben eine ganz andere, mehr lokale Funktion. Dementsprechend ist ihr Sekret auch ganz anders zusammengesetzt. Es stellt in frischem Zustande eine ölige, halbflüssige Masse dar, die jedoch an der Luft auf der Hautoberfläche bald zu einem schmierigen Talg erstarrt. Es enthält Fett, Eiweißstoffe und Cholesterin. Seine wesentlichste Funktion ist die Erhaltung der Geschmeidigkeit der Haut. Wir wollen hier daran erinnern, daß eine modifizierte Talgdrüse, die Bürzeldrüse der Vögel, in ihrem Sekrete Oktadecylalkohol, $C_{18}H_{38}O$, enthält[1]), und schließlich sei darauf hingewiesen, daß die Milchdrüsen gleichfalls als in letzter Linie aus Talgdrüsen hervorgegangen zu betrachten sind.

---

[1]) *Röhmann:* Über das Sekret der Bürzeldrüsen. *Hofmeisters* Beiträge. 5. 110. 1904.

Vorlesung XXVI.

Die Beziehungen der einzelnen Organe zueinander.

Wir haben in der letzten Vorlesung kurz der Milchdrüse gedacht. Sie tritt bekanntlich normalerweise nur unter ganz bestimmten Verhältnissen in Funktion. Eine Ausnahme machen nur die milchgebenden Haussäugetiere. Bei allen anderen Säugetieren beginnt ihre Tätigkeit erst in dem Momente, wenn ihr Sekret dem neugeborenen Säugling zur Nahrung dienen soll. Lange vor dessen Geburt hingegen zeigen rein äußerliche Veränderungen schon, daß die bis dahin ruhende Drüse Vorbereitungen trifft, um im entscheidenden Momente den an sie herantretenden Anforderungen gewachsen zu sein. Wir haben hier ein treffliches Beispiel der Beziehungen der verschiedenartigen Organe des tierischen Organismus zueinander. Die Funktion der Milchdrüsen ist direkt von der des weiblichen Geschlechtsapparates abhängig. Es muß zwischen beiden ein inniger Austausch stattfinden. Welcher Art dieser ist, entzieht sich unserer Wahrnehmung. Man ist im allgemeinen geneigt, Nerveneinflüsse als die Ursache des Zusammengehens der Entwicklung des schwangeren Uterus und der Brustdrüsen anzusehen. Es ist wohl denkbar, daß diese Anschauung richtig ist. Andrerseits ist es in den letzten Jahren wiederholt gelungen, nachzuweisen, daß ein scheinbar einfacher nervöser Reflexvorgang auf einen rein chemischen Prozeß zurückzuführen ist. Wir erinnern in dieser Beziehung an den Einfluß der Salzsäure auf die Pankreassekretion. Die Salzsäure beschleunigt diese, sobald sie aus dem Magen in den Darm übertritt. Die einfachste Annahme war die, daß die Salzsäure als Reiz auf die in der Darmschleimhaut enthaltenen nervösen Endapparate wirkt, und so reflektorisch die Pankreasdrüse zu vermehrter Tätigkeit angeregt wird. Nun wissen wir jedoch, daß die Salzsäure auf keinen Fall nur in dieser Weise von Einfluß ist. Es ist bekannt geworden, daß die Darmschleimhaut die Vorstufe eines Körpers, das Prosekretin, enthält, die durch die Salzsäure in Freiheit gesetzt und als Sekretin auf dem Blutwege der Pankreasdrüse zugeführt wird. Mit dieser Feststellung rückt der Darmtraktus — wenigstens derjenige Teil, der Prosekretin produziert — in die Reihe derjenigen

Organe, für die wir eine „innere Sekretion“ annehmen. Es wäre unrichtig, mit der Feststellung einer inneren Sekretion bestimmten Organen eine Sonderstellung zuzuweisen. Es ist nicht einzusehen, weshalb die Organe, welche ihr Sekret nicht, wie die „gewöhnlichen“ Drüsen, nach außen, sondern direkt an das Blut abgeben, von den letzteren irgendwie gesondert werden sollten. Zahllose Beobachtungen aus der Physiologie und der Pathologie zwingen uns zu der Annahme, daß alle Organe untereinander in irgend welchen Beziehungen stehen. Wir dürfen uns nicht damit zufrieden geben, daß dieser Konnex durch die Nervenbahnen vermittelt werden kann. Es ist viel wahrscheinlicher, daß die einzelnen Körperzellen nicht nur Stoffwechselendprodukte an die Lymphe und das Blut abgeben, sondern auch Sekrete. Diese Anschauung erhellt ohne weiteres aus dem ganzen anatomischen Aufbau des tierischen Organismus und der Betrachtung des gesamten Stoffwechsels.

Es wäre in der Tat nicht leicht einzusehen, weshalb die einzelnen Gewebe so differenziert wären, wenn das Wesentliche der Stoffwechselvorgänge einfach darin bestünde, daß durch sie bewirkt wird, daß die schon bestehenden Körperzellen ihren Bestand erhalten können und für ihre Funktionen genügend Kalorien geliefert werden. Wenn schon der Verdauungsvorgang, der a priori uns so einfach erscheint, eine solche Fülle von chemischen Prozessen bedingt, so viele Organe in seinen Dienst stellt und so äußerst fein auf die einzelnen gebotenen Bedingungen reagiert, so dürfen wir ohne weiteres daraus schließen, daß der Zellstoffwechsel selbst sicher nicht in einfachen Bahnen sich bewegt, sondern auch in diesem Sekrete einzelner Zellgruppen von entscheidender Bedeutung sind. Wir halten es nicht für ausgeschlossen, daß jede einzelne Körperzelle eine sekretorische Arbeit verrichtet, die dem gesamten Stoffwechsel in irgend einer Phase seines gesamten Verlaufes zugute kommt. Vielleicht gibt diese Betrachtungsweise uns einen Einblick in das beständige Bedürfnis unseres Organismus nach einer bestimmten Quantität Eiweiß. Unzweifelhaft nehmen die Proteïne den stickstofffreien Nahrungsstoffen gegenüber im Zellstoffwechsel eine ganz andersartige Stellung ein als diese. Wir können uns wohl denken, daß sie zu der Bildung der Sekrete in erster Linie herangezogen werden. Wir verhehlen uns allerdings nicht, daß die großen, absolut nötigen Eiweißmengen dadurch gleichfalls nur recht unvollkommen eine Erklärung finden, wenn man nicht annehmen will, daß bei der Sekretbildung stets ein größerer Teil der Zellen zur Abscheidung gelangt, und daher neu aufgebaut werden muß.[1]) Es liegt uns viel daran, zu betonen, daß irgend ein prinzipieller Unterschied zwischen Drüsen mit einem Ausführungsgang und solchen ohne solchen nicht vorliegt. Es ist ja überhaupt fraglich, ob wir berechtigt sind, nur den Zellen eine sekretorische Tätigkeit zuzuweisen, welche in „Drüsenform“ angeordnet sind. Viele Tatsachen sprechen dagegen. Übri-

---

[1]) Vgl. hierzu Vorlesung XI, S. 241 ff. und besonders S. 243 ff.

gens gibt es mannigfache Übergänge zwischen den Drüsen mit einem Ausführungsgang und solchen ohne diesen. Die Darmschleimhaut sezerniert Darmsaft, Enterokinase nach außen und Sekretin nach innen. Die Pankreasdrüse liefert nach außen Verdauungssaft und nach innen höchstwahrscheinlich Stoffe, welche im Kohlehydratstoffwechsel eine Rolle spielen. Auch die Leber hat unzweifelhaft mancherlei sekretorische Funktionen. Einmal liefert sie Galle. Ihre Bildung und Abgabe entpricht der äußeren Sekretion. Nun wissen wir z. B., daß die Leber beständig Zucker aufspeichert und zu Glykogen assimiliert, um im richtigen Moment durch Fermentwirkung dieses wieder abzubauen und den entstehenden Zucker an das Blut abzugeben. Gewiß ist das auch eine innere Sekretion, gerade so gut, wie jede andere Bildung einer Substanz unter dem Einfluß der Zellen. Hier kennen wir allerdings das „Sekret“ ganz genau, es ist der gebildete Zucker. Die Leberzellen sind insofern an seiner Entstehung beteiligt, als sie das Ferment liefern, welches das Glykogen hydrolysiert. Wir haben schon darauf hingewiesen, daß wir die Fermentprozesse nicht als einfache Vorgänge auffassen dürfen. Überall, wo es gelang, einen Fermentvorgang genauer zu verfolgen, erwies er sich als aus einer ganzen Kette von Einzelprozessen bestehend. Das Ferment selbst ist als solches nicht vorgebildet. Es ist in einer Vorstufe vorhanden, die zunächst durch ein von anderen Zellen geliefertes Produkt in die wirksame Stufe übergeführt werden muß. Wir gehen nicht fehl, wenn wir für den Abbau des Glykogens ähnliche Verhältnisse voraussetzen.

Wir weisen auf diese Vorgänge besonders deshalb hin, weil sie uns am geeignetsten erscheinen, um die Zusammenarbeit der verschiedenen Körperzellen zu demonstrieren. Gewiß wird die ganze Auffassung auch pathologischer Prozesse an Klarheit und Bedeutung gewinnen, wenn die genannten Beziehungen von Fall zu Fall mehr in den Vordergrund gestellt werden und das einzelne erkrankte Organ weniger den ganzen „Fall“ beherrscht. Wenn wir die ganzen komplizierten Vorgänge eines einzelnen Fermentprozesses von seinen Anfangsstadien an verfolgen, dann wird es uns klar, an wieviel Stellen Störungen im normalen Ablauf des gesamten Stoffwechsels sich ereignen können.

Kehren wir nun wieder zurück zur Funktion der Milchdrüse. Auch sie kann sehr wohl durch eine sekretorische Tätigkeit des schwangeren Uterus oder seiner Adnexe zur Michbildung angeregt werden. Die Umwälzungen, die sich in der ruhenden Milchdrüse beim Beginn ihrer Vorbereitungen bis zur vollen Aufnahme ihrer Funktion vollziehen, sind ganz gewaltige. Es findet eine umfangreiche Zellneubildung statt. Die Zellen der Milchdrüse, welche bis dahin, wie alle anderen Körperzellen, dem Blute ihre Nahrungsstoffe entnahmen, stellen plötzlich ganz andere Anforderungen an dieses. Sie nehmen viel mehr von ihnen auf und wandeln sie in weitgehender Weise um. Sie bilden aus den Serumeiweißkörpern Kaseïn, aus dem Traubenzucker Milchzucker usw. Auch die Salze entnehmen sie dem Blute nur in ganz bestimmten Mengen und ganz unabhängig von ihren Mengen-

verhältnissen in diesem selbst. Wir haben diesen Umstand früher schon eingehend erörtert. Wie die Zellen der Milchdrüse diese Umwandlungen vollziehen, ist noch nicht aufgeklärt. Wir kennen keine Zwischenstufen zwischen den Serumeiweißkörpern und dem Kaseïn, und dem Traubenzucker und dem Milchzucker. Wir können uns vorstellen, daß Maltose bei der Bildung des letzteren entsteht. Als man über die Zusammensetzung der verschiedenen Proteïne noch wenig wußte, erschien eine Umwandlung von Serumeiweiß in Kaseïn als ein keineswegs komplizierter Prozeß. Heute müssen wir schon annehmen, daß der Bildung des letzteren ein Abbau des ersteren vorausgehen und eine Synthese nachfolgen muß. Gewiß wird jede Körperzelle diese Prozesse fortwährend vollführen. Die Zellen der Milchdrüse nehmen prinzipiell keine Sonderstellung ein. Ihr Chemismus ist nur ein eigenartiger und spezifischer, und deshalb sind auch die Endprodukte der gesamten chemischen Vorgänge typische, gerade so gut, wie die Speicheldrüsen ein ganz spezifisches Sekret abgeben und die Pankreasdrüse wiederum ein anderes. Im Wesen der gesamten Zellprozesse liegt kein durchgreifender Unterschied vor. Wir würden einen Fehler begehen, wenn wir die Funktion der Zellen der Milchdrüse für sich betrachten würden. Wir verstehen sie nur, wenn wir sie von einem allgemeinen Standpunkte aus in ihren Phasen verfolgen. Die Zellen der Milchdrüsen nehmen aus dem Blut, resp. der Lymphe, bestimmte Stoffe auf, die sie ihrem ganzen chemischen Aufbau entsprechend offenbar zunächst völlig umwandeln, gewissermaßen assimilieren, um dann die gebildeten Produkte nach außen abzugeben. Übrigens scheint sich nach neueren Untersuchungen auch der Sekretionsvorgang an und für sich nicht von dem anderer Drüsen zu unterscheiden, indem auch hier nach Abgabe des Sekretes ein Rest von Protoplasma mit dem Kern zurückbleibt und dessen Neubildung wiederum vollzieht.

Es sind nicht allein die Milchdrüsen abhängig von dem Funktionszustand des Geschlechtsapparates. Mehr und mehr bricht sich die Erkenntnis Bahn, daß seine einzelnen Teile in mannigfachen Beziehungen zu anderen Organen stehen, ohne daß es jedoch gelungen wäre, die Art des wirksamen Prinzips irgendwie genauer zu definieren. Wir kennen einstweilen nur einzelne Beobachtungen und sind noch weit davon entfernt, einen klaren Blick in die gegebenen Verhältnisse zu erhalten. Die verschiedenen Bestandteile des weiblichen Geschlechtsorganes stehen unter sich zunächst in Beziehungen. Es sei an den Einfluß des normal funktionierenden Ovariums auf den Uterus und speziell auf dessen Schleimhaut zur Zeit der Menstruation erinnert. Auch hier spricht man ganz allgemein von Reizübertragung durch Nerven, obwohl für eine solche Annahme bestimmte Beweise nicht vorliegen. Daß der Eierstock auch ohne in Verbindung mit Nervenbahnen zu stehen, seine Wirkung entfalten kann, beweisen die Versuche von *Halban*.[1]) Er konnte zeigen, daß, wenn er jugendlichen Meer-

[1]) *J. Halban:* Über den Einfluß der Ovarien auf die Entwicklung des Genitales. Monatsschrift f. Geburtshilfe u. Gynäkologie. 12. 496. 1900.

schweinchen die Ovarien exstirpierte und an einer anderen Stelle des Körpers einheilte, die Entwicklung der äußeren Genitalien ebenso erfolgte, wie wenn die Ovarien an ihrem ursprünglichen Orte verblieben wären. Dagegen zeigten nicht geschlechtsreife Tiere, denen die Ovarien völlig aus dem Körper entfernt wurden, ein Zurückbleiben der Entwicklung der äußeren Geschlechtsorgane. Es ist auch bekannt, daß, wenn die Ovarien ihre Funktion einstellen, sei es, daß sie im geschlechtsreifen Zustand exstirpiert werden, sei es daß sie normalerweise die Grenze ihrer Funktionstätigkeit erreicht haben, sich am Uterus bald Veränderungen zeigen, welche einer Rückbildung gleichkommen.

Auch die männlichen Geschlechtsorgane stehen unter sich in Beziehung. Es weist schon das gemeinsame Zusammenarbeiten der Hodenzellen und derjenigen der Prostata darauf hin, obwohl man in diesem Falle den gemeinsamen Reiz zur Erklärung wohl herbeiziehen kann. Es liegen Beobachtungen vor, nach denen die Prostata nach Entfernung der Hoden atrophisch wird.

Sehr interessant sind die Beziehungen der Geschlechtsdrüsen zum gesamten Organismus. Durch zahlreiche Versuche an Tieren und Menschen ist erkannt worden, daß ihre Exstirpation, die sog. Kastration, in noch nicht geschlechtsreifem Alter die Ausbildung der sekundären Geschlechtscharaktere verhindert. Sehr hübsch läßt sich dies an Hähnen zeigen, welche bekanntlich im geschlechtsreifen Alter durch Bartlappen und Kämme ausgezeichnet sind. Deren Bildung bleibt aus oder ist doch höchst kümmerlich, wenn vor dem Eintritt der Geschlechtsreife die Hoden exstirpiert werden. Interessanterweise bilden sich die sekundären Geschlechtscharaktere beim Hahne auch dann aus, wenn ihm exstirpierte Hoden wieder transplantiert werden.[1])

Nach der Exstirpation der Geschlechtsdrüsen ist vor allem ein anormales Wachstum der Knochen festgestellt worden. Man findet bei Kastraten sehr oft ein gesteigertes Längenwachstum derselben, speziell der Tibia und des Femur. Als Grund dieser Erscheinung ist eine mangelhafte Verknöcherung des Epiphysenknorpels entdeckt worden, wodurch dem Wachstum keine Grenze gesetzt wird. Es scheint, daß die Kastration den gesamten Stoffwechsel beeinflußt. Bekannt ist die große Neigung der Kastrierten zur Fettsucht. Es ist noch nicht als sichergestellt zu betrachten, ob der Verlust der Geschlechtsdrüsen hier als sekundäres oder primäres Moment wirkt.

Sind bei den Geschlechtsorganen unzweifelhafte Beziehungen zu anderen Organen festgestellt, so sind wir, wie schon betont, einstweilen außerstande, ein bestimmtes Sekretionsprodukt als das wirksame Prinzip zu bezeichnen. Wir kennen jedoch Drüsen „ohne Ausführungsgang“, die ein solches abgeben. Wir meinen die Nebennieren und die Schilddrüse.

---

[1]) *Foges:* Zur Lehre von den sekundären Geschlechtscharakteren. *Pflügers* Arch. **93**. 39. 1903.

Die Exstirpation der beiden Nebennieren hat schon *Brown-Séquard*[1]), dem wir in diesem Gebiete viele Beobachtungen verdanken, ausgeführt. Er fand, daß sie in kurzer Zeit den Tod zur Folge hatte. Es gelingt, die Tiere am Leben zu erhalten, wenn ein Teil der einen Nebenniere bei der Operation zurückgelassen wird. Die betreffenden Tiere nehmen bald an Körpergewicht ab und zeigen ein eigentümliches Verhalten. Sie sind sehr träge, und wenn sie zu körperlichen Leistungen gezwungen werden, so ermüden sie auffallend rasch. Vor allem zeigt sich sofort nach der Operation ein Sinken des Blutdrucks. Der Umstand, daß das Blut von Tieren, denen die Nebennieren exstirpiert waren, toxische Eigenschaften zeigte und durch dessen Injektion bei einem normalen Tiere ganz ähnliche Erscheinungen hervorgerufen werden konnten, wie beim operierten, gab zu der Meinung Anlaß, daß die Nebennieren die Funktion haben, beim Stoffwechsel sich bildende, schädliche Produkte zu zerstören. Die Nebennieren wären demnach als Schutzorgane zu betrachten. Zwingend ist diese Annahme keineswegs. Es ist klar, daß die Exstirpation der Nebennieren den Stoffwechsel auch indirekt in der Weise beeinflussen kann, daß er nach dem Wegfall eines von ihnen produzierten Stoffes in abnormer Weise verläuft und diesem Umstande die toxischen Produkte ihre Entstehung verdanken. Es ist überhaupt ganz unbegründet, anzunehmen, daß die nach der Exstirpation irgend eines Organs auftretenden Stoffe in der Weise aufzufassen sind, als wären sie normale und würden nur nach dem Ausfall des betreffenden Organs nicht beseitigt. Es ist möglich, daß diese Deutung die richtige ist, ebensogut ist die Annahme berechtigt, daß sie die Folge der Exstirpation bestimmter Organe sind.

Daß die Nebennieren an das Blut einen ganz spezifischen Stoff abgeben, ist erst in neuerer Zeit ganz klar erkannt worden. Es ist auch gelungen, ihn zu isolieren und zur Kristallisation zu bringen. Schon *Oliver* und *Schäfer*[2]) hatten beobachtet, daß Auszüge aus Nebennieren bei intravenöser Anwendung eine auffallend starke Blutdruckssteigerung hervorrufen. Diese Forscher konnten als ihre Ursache bereits eine starke Gefäßverengung anführen und zeigen, daß das Nebennierenextrakt auch auf das Herz einwirkt. Das wirksame Prinzip hatte schon *Vulpian*[3]) im Jahre 1856 in Händen gehabt. Er fand, daß die Nebennieren einen Körper enthalten — die sog. chromogene Substanz —, welche an der Luft sich dunkel und mit Eisenchlorid sich grün färbt. Erst in den letzten Jahren ist es gelungen, das wirksame Prinzip rein zu erhalten. Seine Entdeckung ist

[1]) *E. Brown-Séquard:* Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **43**. 422 und 542. 1856. — Nouvelles recherches sur l'importance des fonctions des capsules surrénales. Ebenda. **45**. 1036. 1857.

[2]) *G. Oliver* und *E. A. Schäfer:* On the physiological action of extract of the suprarenal capsules. Journal of physiol. **16**. 1894. (Proceed. of the physiol. Soc. I. 1894.) Ebenda. **17**. IX. 1894/95. (Proceedings of the physiol. Soc. 1895.)

[3]) *Vulpian:* Note sur quelques réactions propres à la substance des capsules surrénales. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences. **43**. 663. 1856.

nicht nur von physiologischem Interesse gewesen, sondern mit ihr ist dem Arzneimittelschatze eine Verbindung zugeführt worden, welche, wie selten je ein Präparat, eine begeisterte Aufnahme gefunden hat. Es wird vor allem zur Vermeidung von Blutungen bei Operationen verwendet. Der Verbindung kommt die Formel $C_9 H_{13} NO_3$ zu.[1]) Ihre Konstitution ist trotz eifriger Bemühungen noch nicht aufgeklärt. *Pauly* gibt ihr vorläufig folgende Konstitutionsformel:

$CH_2 OH$
|
$CH . NH . CH_3$
|
(Benzolring)
OH
OH

Diese Verbindung hat verschiedene Bezeichnungen erhalten. Wir wählen den Namen Adrenalin. Beim Schmelzen mit Kali liefert sie Protokatechusäure. Durch Einwirkung von Mineralsäuren wird Methylamin abgespalten. Unter den Spaltprodukten sind ferner Pyrrol, Methylindol und Pyridin beobachtet worden. Ebensowenig, wie wir imstande sind, ein genaues Bild des Aufbaues des Adrenalins zu entwerfen, ebensowenig können wir etwas über seine Bildung mitteilen. Wir wissen nicht, aus welcher Quelle es stammt. Es ist möglich, daß es sich von den Proteïnen und ihren Spaltprodukten ableitet. Einstweilen können jedoch nur Vermutungen geäußert werden.

Das Adrenalin zeigt schon in einer Menge von 0·0000013 *g* eine deutliche Steigerung des Blutdruckes, wenn es in die Blutbahn eingebracht wird. Es verstärkt gleichzeitig die Herzaktion. Die peripheren Gefäße werden stark kontrahiert. Schleimhäute erscheinen beispielsweise infolge ihrer fast vollkommenen Blutleere ganz weiß. Das Adrenalin wirkt auch auf die

---

[1]) Vgl. u. a. *O. v. Fürth:* Zur Kenntnis der brenzkatechinähnlichen Substanz in den Nebennieren. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **24**. 142. 1898; **26**. 15. 1898/99 und **29**. 105. 1900 und: Zur Kenntnis des Suprarenins. *Hofmeisters* Beiträge. **1**. 243. 1901. Sitzungsber. d. kais. Akad. d. Wissensch. in Wien. Math.-naturw. Klasse. 112. Abt. 3. 5. März 1903. — *J. Abel* und *A. Crawford:* On the bloodpressure raising constituent of the suprarenal capsule. John Hopkins Hosp. Bull. Nr. 76. Juli 1897. — *J. Abel:* Further observations on the chemical nature of the active principle of the suprarenal capsule. John Hopkins Hospit. Bull. Nr. 90. 91. Sept.-Okt. 1898. — Vgl. ferner American Journal of Physiol. 1. März 1899; Zeitschr. f. physiol. Chemie. **28**. 318. 1899. John Hopkins Hospit. Bull. Nr. 120. März 1901; Nr. 128. Nov. 1901; Nr. 130, 131. Febr., März 1902. American Journal of Physiol. **8**. 2. Febr. 1903. — Weitere Mitteilungen über das Epinephrin. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **36**. 1839. 1903. — *J. Takamine:* Adrenalin, the active principle of the suprarenal gland. American Journal of Pharmacy. **73**. Nov. 1901. — *H. Pauly:* Zur Kenntnis des Adrenalins. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch. **36**. 2944. 1903. — *Emil Abderhalden* und *Peter Bergell:* Zur Kenntnis des Epinephrins (Adrenalins). Ebenda. **37**. 2022. 1904.

Mm. dilatator pupillae, retractor membrana nictitans und die glatten Lidmuskeln.[1]) Sie kontrahieren sich unter seinem Einflusse. Die Bewegungen des Magens, des Darmes und der Gallen- und Harnblase hingegen sollen gehemmt werden.[2])

Wie müssen wir uns nun die Wirkung der Nebennieren im Haushalte des tierischen Organismus vorstellen? Offenbar geben sie fortwährend an das Blut Adrenalin ab, sei es frei, sei es vielleicht in irgend einer Bindung, durch die alle vom Sympathicus innervierten Organe beeinflußt werden. Es ist gewiß von dieser Richtung aus nicht ohne Interesse, daß die Nebenniere entwicklungsgeschichtlich und anatomisch kein einheitliches Organ ist. Sie besteht bekanntlich aus einer Rinden- und einer Marksubstanz. Letztere stammt von den Ganglienzellen des sympathischen Grenzstranges ab. Erstere hat Beziehungen zu den Geschlechtssträngen der Urniere. Beide Teile sind somit total verschiedenen Ursprungs. Es spricht vieles dafür, daß das Adrenalin von den Zellen der Marksubstanz geliefert wird. Wir hätten somit im weiteren Sinne einen Innervationsvorgang vor uns, der durch ein chemisches Produkt vermittelt wird. Es ist gewiß nicht ohne Bedeutung, daß der Sympathicus resp. ein von ihm abstammendes Organ eine Substanz erzeugt, die auf ihn resp. auf die von ihm innervierten Organe einwirkt. Einstweilen ist noch nichts Sicheres über den Einfluß des Sympathicus selbst auf die Bildung des Sekretes der Nebennieren bekannt. Einige Beobachtungen sprechen für eine solche Vermittlung.

Wie schon betont, wird den Nebennieren auch eine entgiftende Rolle zugeschrieben. Wir zweifeln nicht daran, daß die Funktionen der Nebennieren mit der Produktion des Adrenalins nicht erschöpft sind. Es ist jedoch noch gänzlich unentschieden, welcher Art sie sind. Es sei noch darauf hingewiesen, daß größere Dosen von Adrenalin Glukosurie bewirken. Sie ist die Folge einer Hyperglukämie, deren Ursache wir einstweilen nicht kennen.

Wir können noch erwähnen, daß die Pathologie eine Krankheit kennt, die zu den Nebennieren in Beziehung steht. Sie wird nach ihrem Entdecker als *Addison*sche Krankheit bezeichnet.[3]) Ihre wichtigsten Symptome sind die folgenden. Schon äußerlich fällt eine eigentümliche Pigmentierung der Haut auf. Auch die Schleimhäute zeigen dunkel gefärbte Stellen. Von den allgemeinen Erscheinungen fällt in erster Linie eine ausgesprochene Anämie und vor allem eine auffallend rasche Ermüdbarkeit auf. Die Muskelschwäche beherrscht geradezu das ganze Krankheitsbild. Sie zeigt sich nicht in erster Linie in der Unfähigkeit zu einzelnen Muskelleistungen, sondern in der rasch eintretenden Ermüdung. Wir erinnern daran, daß Tiere, denen die Nebennieren zum größten Teil exstirpiert worden sind, dasselbe Symptom

---

[1]) *M. Lewandowski:* Über eine Wirkung des Nebennierenextraktes auf das Auge. Zentralbl. f. Physiol. **12**. 599. 1898.

[2]) *Boruttau:* Erfahrungen über die Nebennieren. *Pflügers* Archiv. **78**. 97. 1899.

[3]) *Th. Addison:* On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London 1855.

zeigen. Alle übrigen bei der *Addison*schen Krankheit geschilderten Erscheinungen sind wohl mehr sekundärer Natur und vor allem durch die ausgesprochene Anämie bedingt. Bei der Sektion findet man die Nebennieren durch Tumoren, meist durch Tuberkulose mehr oder weniger zerstört. Allerdings darf nicht verschwiegen werden, daß auch Fälle beschrieben sind, bei denen die Nebennieren anatomisch „normal" befunden wurden. Wir haben schon wiederholt darauf hingewiesen, daß bei der Beurteilung eines Organes der anatomische Befund durchaus nicht genügt. Wir wollen wissen, ob es normal funktioniert hat. Erst wenn es gelingen würde, den Nachweis zu erbringen, daß der Symptomenkomplex der Morbus Addisonii bestehen kann, ohne daß sich eine Änderung in der Funktion der Nebennieren nachweisen läßt, wären wir gezwungen, einen direkten Zusammenhang zwischen der genannten Krankheit und den Nebennieren in Frage zu stellen. Sehr viel ist über die Herkunft und die Bedeutung der Verfärbung der Haut diskutiert worden. Die Natur des Pigmentes ist noch nicht aufgeklärt. Es ist denkbar, daß es mit der Sekretbildung der Nebennieren in irgend einem Zusammenhange steht, und z. B. Vorstufen oder Bausteine des Adrenalins deshalb, weil sie keine Verwendung finden, zur Ablagerung kommen. Andrerseits müssen wir uns hüten, den einzig uns bis jetzt bekannten Sekretionsvorgang dieses Organes, nämlich die Adrenalinbildung, in den Vordergrund zu stellen. Sicher hat die Nebenniere noch andere Funktionen. Ihr Ausfall ist vielleicht viel wesentlicher als das Versiegen der Adrenalinproduktion. Unsere Kenntnisse sind noch viel zu mangelhaft, um fruchtbare Diskussionen über den Zusammenhang der einzelnen Symptome bei der Erkrankung der Nebennieren mit deren Funktionen zu führen. Vor allem ist die so rasche Ermüdbarkeit noch gänzlich unaufgeklärt.

Ein weiteres, sehr wichtiges Organ stellt die Schilddrüse dar. Sie findet sich im ganzen Reiche der Wirbeltiere. Ihre Funktionen werden seit Jahren rastlos untersucht, ohne daß es gelungen wäre, sie in einwandfreier Weise festzustellen und vor allem das wirksame Prinzip zu isolieren. Wir verfügen auch hier über Beobachtungen aus dem Gebiete der Physiologie und der Pathologie. Beginnen wir mit den letzteren. Die Schilddrüse zeigt oft Entartungen, und zwar scheinen diese nach bestimmter Richtung besonders an gewisse Gegenden gebunden zu sein. Es gibt sog. Kropfgegenden, d. h. Gegenden, in denen eine mit cystischen Entartungen einhergehende, bedeutende Vergrößerung des Umfanges der Schilddrüse sehr häufig ist. Man hat die Bodenbeschaffenheit und vor allem das Trinkwasser als Ursache beschuldigt, ohne daß es jedoch gelungen wäre, den Beweis zu einem zwingenden zu gestalten. Vielfach findet man mit der Entartung der Schilddrüse andere schwere Veränderungen verknüpft. Die betreffenden Personen zeigen einen auffallend zurückgebliebenen Körperbau, und zwar ist er meistens sehr unproportioniert, d. h. die verschiedenen Teile sind in verschiedenem Maße im Wachstum zurückgeblieben. Sehr auffallend ist auch die schwache Entwicklung der geistigen Fähigkeiten. Derartige Indi-

viduen bezeichnen wir als Kretins. Sie zeigen auch eine Abartung ihres gesamten Stoffwechsels. Vor allem liegt, wie *Scholz*[1]) in einem eingehend untersuchten Fall gezeigt hat, der Eiweiß- und Salzumsatz darnieder. Wir dürfen, wie wir bald sehen werden, annehmen, daß die Schilddrüse ihre Funktion nicht völlig eingestellt hat. Höchstwahrscheinlich kommen wir der ganzen Bedeutung der Schilddrüse im gesamten Stoffwechsel näher, wenn wir annehmen, daß sie verschiedenartige Funktionen ausübt. Wir können uns wohl vorstellen, daß beim Kretin noch mancherlei Funktionen ganz gut erhalten sind und andere vielleicht ganz fehlen.

Ein Einblick in die gesamten Funktionen der Schilddrüse ist am ehesten von einer totalen Exstirpation derselben zu erwarten. Sie ist sowohl an Menschen als an Tieren ausgeführt worden. Bei ersteren allerdings nur zu einer Zeit, als man die Tragweite dieses Eingriffs noch nicht übersehen konnte. Jetzt weiß man, daß die Schilddrüse ein lebenswichtiges Organ darstellt und hütet sich, sie vollständig zu entfernen. Wir können hier gleich bemerken, daß ein kleines Stück der Schilddrüse, das bei der Operation zurückgelassen wird, genügen kann, um alle ihre Funktionen aufrecht zu erhalten. Dieser Umstand verdient gleich hier erwähnt zu werden, weil er uns den Schlüssel zu den mannigfachen Widersprüchen im Ausfall der Tierexperimente liefert. Die Schilddrüse selbst ist ein unpaares Organ. Sie ist anatomisch gewöhnlich einheitlich. Entwicklungsgeschichtlich stammt sie von einer Ausstülpung des Epithels am Boden der Rachenhöhle ab. Oft findet man jedoch neben der Hauptdrüse noch einzelne versprengte Keime im umliegenden Gewebe und oft auch in ziemlich entfernten Gegenden. Sie können bei der Exstirpation der Hauptdrüse das Auftreten der typischen Ausfallserscheinungen verhindern. Gänzlich verschieden von der Schilddrüse sind die Nebenschilddrüsen. Sie sind paarig und stammen von Ausstülpungen des Epithels der letzten Schlundspalte ab. Wir werden später sehen, daß ihre Lage zu den Hauptschilddrüsen bei verschiedenen Tieren eine verschiedenartige ist. Auf ihre Bedeutung ist man erst in allerneuester Zeit aufmerksam geworden.

Wird die Schilddrüse total exstirpiert oder stellt sie ihre Funktionen aus irgend einem sonstigen Umstande gänzlich ein, so zeigen sich eigentümliche Veränderungen. Sie sind schon von *William Gull*[2]) beim Menschen beobachtet und beschrieben worden. Das hervorstechendste Symptom ist eine Verdickung der Haut. Sie erscheint wegen der Vermehrung des Mucins im subkutanen Bindegewebe teigig geschwollen. Aus diesem Grunde hat *Ord*[3]) die Krankheit Myxoedema genannt. Später tritt die Schwellung zurück und die Haut erscheint nunmehr atrophisch. Die Sekretion der Hautdrüsen hört auf. Die Haut wird hart und trocken. Der Stoffwechsel ist herabgesetzt. Es zeigen sich auch Störungen der Körpertemperatur und in der gesamten Wärme-

[1]) *W. Scholz:* Über den Stoffwechsel der Kretinen. Zeitschr. f. experim. Path. u. Therapie. 2. 271. 1905.

[2]) *William Gull:* Transactions of the clinical Society of London 1874.

[3]) *William M. Ord:* On Myxoedema. Medico-chirurgical Transactions. Second Series 43. 57. 1878.

regulation. Am auffallendsten sind die Störungen von seiten des Muskel- und Nervensystems. Sie sind sehr mannigfaltiger Natur. Man begegnet Fällen mit gesteigerter Reizbarkeit und solchen mit vollkommen herabgesetzter. Das verschiedene Verhalten, das auch mit der Dauer der Krankheit wechselt, kann seinen Grund in der mehr oder weniger ausgedehnten Aufhebung der Schilddrüsenfunktionen haben.

J. L. Reverdin, A. Reverdin[1]) und später auch *Theodor Kocher*[2]) hatten Gelegenheit, an einem großen Materiale die Folgen der totalen Exstirpation der Schilddrüse beim Menschen zu verfolgen. Sie fanden im großen und ganzen dieselben Symptome, wie beim Myxödem. *Kocher* faßt den ganzen Symptomenkomplex unter dem Namen Kachexia strumipriva zusammen. Er ist nicht einheitlich. Im allgemeinen finden sich stets dieselben Grundzüge. Wir wollen noch bemerken, daß Individuen, denen die Schilddrüsen vor der Beendigung des Wachstums entnommen wird, ein auffallendes Zurückbleiben des Längenwachstums der Knochen zeigen. Wir finden hier Anklänge an die beim Kretinismus auftretenden Erscheinungen. Vor allem beobachten die operierten Individuen selbst eine rasche Abnahme des Denkvermögens. Schließlich kann totale Verblödung eintreten.

Nachdem *J. L. Reverdin* seine ersten Beobachtungen mitgeteilt hatte, erinnerte der Physiologe *Moritz Schiff*[3]) an seine schon im Jahre 1859 über die Folgen der Schilddrüsenexstirpation an Tieren angestellten Versuche. Er hatte schon damals nachgewiesen, daß Hunde diese Operation nicht lange überleben. Sie starben nach 4—27 Tagen. Es herrscht heute kein Zweifel an der Richtigkeit der Beobachtungen *Schiffs*, dagegen ist ein großer Streit darüber entbrannt, worauf das abweichende Verhalten zurückzuführen ist, das die Vertreter verschiedener Tierklassen aufweisen. Bei Hunden und Katzen folgt der totalen Exstirpation der Schilddrüse sehr bald der Tod, und zwar meist in einem Anfalle von Tetanie. Es treten zunächst einzelne Muskelzuckungen auf, welche sich allmählich zu klonischen Krämpfen und schließlich bis zum Tetanus steigern. Die Muskelzuckungen sind nicht peripheren Ursprungs, denn sie hören nach der Durchschneidung der peripheren Nerven auf. Es scheint, daß die Schilddrüse hauptsächlich auf die höheren Nervenzentren in irgend einer Weise einwirkt. Es werden jedoch offenbar auch Zentren niedrigen Grades von ihr beeinflußt, denn die Muskelzuckungen dauern fort, wenn die motorischen Zentren der Großhirnrinde abgetragen sind. Bei den Pflanzenfressern, beim Wieder-

[1]) *J. L. Reverdin:* Accidents consécutifs à l'ablation totale du goître. Revue médicale de la Suisse romande. 2ième année. 539. 1882 (Société méd. de Genève, séance du 13 sept., 1882) et 3ième année. 1883. S. 47 (Séance du 6 déc. 1882). — *Jacques Louis Reverdin* und *Aug. Reverdin:* Note sur vingt-deux opérations de goître. Ebenda. 3ième année. Nr. 4. 15 avril. 169. 233. 309. Vgl. auch S. 686. 1883.

[2]) *Theodor Kocher:* Über Kropfexstirpation und ihre Folgen. Archiv f. klin. Chirurgie. **29**. 254. 1883.

[3]) *M. Schiff:* Revue médicale de la Suisse romande. 4ième année. 65. 1884. Übersetzt im Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. **18**. 25. 1884. (Bericht einer Versuchsreihe betreffend die Wirkungen der Exstirpation der Schilddrüse.)

käuer, bei den Nagetieren und Affen, fehlt die Tetanie meist. Es tritt dafür die Kachexie in den Vordergrund. Dieses verschiedene Verhalten beider Tierklassen, das um so widerspruchsvoller erschien, als man bald auch bei Pflanzenfressern Tetanie auftreten sah, bald nicht, hat nun neuerdings eine Erklärung gefunden. Wir haben bereits auf das Vorhandensein der Nebenschilddrüsen hingewiesen. Beim Fleischfresser sind diese in das Innere der Schilddrüse hineingerückt, bei den Pflanzenfressern dagegen liegen sie mehr entfernt von diesem Organe. Bei den ersteren werden aus diesem Grunde die Nebenschilddrüsen stets zugleich mit der Schilddrüse exstirpiert, während dies bei den Pflanzenfressern nur selten der Fall ist. In der Tat läßt sich zeigen, daß, wenn man bei diesen die Nebenschilddrüsen mit entfernt, ebenfalls Tetanie auftritt.[1]) Es erscheint nach diesen Befunden ziemlich sichergestellt, daß den beiden Organen, der Schilddrüse und den Nebenschilddrüsen, ganz verschiedene Funktionen zukommen. Es ist wünschenswert, daß auch die klinischen Beobachtungen nach dieser Richtung ein erneutes Studium erfahren.

Man könnte gegen die Exstirpationsversuche den Einwand erheben, daß die zur Entfernung der Schilddrüse notwendigen Eingriffe an und für sich geeignet wären, durch anderweitige Verletzungen den beobachteten Symptomenkomplex hervorzurufen. Er ist durch zahlreiche, wichtige Experimente widerlegt worden. Einmal kann die ganze Operation bis zur völligen Entfernung der Schilddrüse durchgeführt werden, ohne daß der beschriebene Symptomenkomplex sich geltend macht, wenn nur dieses Organ an Ort, und Stelle bleibt. Es braucht schließlich auch nur ein Stückchen der Schilddrüse zurückgelassen zu werden, um die Ausfallserscheinungen hintanzuhalten, und schließlich kann das gesamte Organ vollständig entfernt werden, ohne daß Störungen auftreten, wenn ein Stück der Schilddrüse an irgend einen Ort des Körpers transplantiert wird. Solche Versuche sind schon von *Schiff* ausgeführt und später von *Eiselsberg*[2]) in besonders beweisender Form widerholt worden. Er exstirpierte einer Katze die eine Häfte der Schilddrüse und verpflanzte sie in die Bauchwand zwischen Faszie und Peritoneum. Nachdem sie eingeheilt war, wurde die andere Hälfte dieses Organs sorgfältig entfernt. Es zeigten sich während zwei Monaten keine Erscheinungen, welche auf ein Versagen der Funktion der Schilddrüse hingewiesen hätten. Nun wurde das eingepflanzte Stück der Schilddrüse, das normales Drüsengewebe zeigte, entfernt. Schon am nächsten Tage trat Tetanie auf und am dritten Tage war das Tier tot.

Von größter Wichtigkeit ist auch die Tatsache, daß es gelingt, die schweren Störungen nach der Schilddrüsenexstirpation hintanzuhalten,

[1]) Vgl. *E. Gley:* Sur les fonctions du corps thyroide. Compt. rend. de la soc. de biol. Paris. (9.) 841. 1891. — *Vassale* et *Generali:* Sur les effets de l'exstirpation des glandes parathyréoidiennes. Arch. italiennes de biologie. **25**. 459. 1896 und **26**. 61. 1896. — *Biedl:* Innere Sekretion. Urban & Schwarzenberg. Berlin und Wien 1904. — *Mac Callum:* Die Beziehung der Parathyreoiddrüsen zur Tetanie. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. **16**. Nr. 10. 1905.

[2]) *A. Freiherr v. Eiselsberg:* Wiener klin. Wochenschr. Jg. **5**. 81. 1892.

wenn man Schilddrüsensubstanz injiziert oder auch direkt verfüttert. Ja, es gelingt, durch deren Einnahme sogar schon bestehende Störungen zum Rückgang zu bringen. Selten läßt sich ein therapeutischer Eingriff so klar und schlagend gestalten, wie gerade die Behandlung der Kachexia strumipriva und des eigentlichen Myxödems mit Schilddrüsenpräparaten. Alle Funktionen heben sich. Die Schwellung der Haut geht zurück, zusehends steigern sich auch die geistigen Fähigkeiten. In kürzester Zeit wird der ganze Habitus eines solchen Patienten so verändert, daß fast nichts mehr an das ursprünglich schwere Krankheitsbild erinnert.

Es ist klar, daß man nach der Erkenntnis der Wirkung der Schilddrüsenpräparate bemüht war, das wirksame Prinzip aus der Schilddrüse zu isolieren. Es ist dies bis jetzt nicht gelungen. Wohl glaubte man, als *E. Baumann*[1]) die wichtige Entdeckung machte, daß die Schilddrüse vieler Tiere Jod enthält, und es ihm gelang, aus ihr einen amorphen Körper, das sog. Jodothyrin, abzuscheiden, daß das ersehnte Ziel erreicht sei. Heute ist es jedoch mehr als fraglich geworden, welche Rolle man diesem Jodothyrin zuerteilen soll. Es enthält stets Phosphor und etwa 9% Jod. Es besteht nun kein Zweifel, daß Jod selbst auf die Schilddrüse von Einfluß ist, und zwar auch, wenn es nicht in organischer Verbindung, sondern als solches zur Verwendung gelangt. Eine bestehende Schwellung dieses Organs geht oft zurück. Es ist noch fraglich, wie das Jod wirkt, wir wissen jedoch, daß es auch manche andere Infiltrationsprozesse günstig beeinflußt und z. B. die Resorption von Exsudaten sehr befördert. Nun scheint allerdings das Jod ganz spezifisch auf die Schilddrüse einzuwirken. Der Umstand, daß das Jod der Schilddrüse bei ganz normaler Funktion fehlen kann, macht es sehr zweifelhaft, ob man sich mit der Annahme des Thyreojodins als wirksames Prinzip der Schilddrüse auf der richtigen Fährte befindet. Es ist wohl möglich, daß man die Jodkomponente zu sehr in den Vordergrund gerückt hat. Es darf auch nicht vergessen werden, daß das Jodothyrin nach seiner ganzen Darstellung durchaus keine Garantien für seine Einheitlichkeit bietet. Es stellt offenbar ein Gemisch verschiedenartiger Produkte dar. Jedenfalls ist soviel sicher, daß die Schilddrüse in Substanz am wirksamsten ist und ferner alle Präparate, welche möglichst viele ihrer Bestandteile enthalten.

Wir sind noch weit entfernt, die Funktionen der Schilddrüse auf bestimmte chemische Prozesse zurückführen zu können. Wir kennen nur die Ausfallserscheinungen nach ihrer Exstirpation und wissen ferner, daß sie offenbar in irgend welchen Beziehungen zu den Geschlechtsorganen stehen.

---

[1]) *E. Baumann:* Über das normale Vorkommen von Jod im Tierkörper. Zeitschrift f. physiol. Chemie. 21. 319. 1895/96. — *E. Baumann* und *E. Roos:* Über das normale Vorkommen des Jods im Tierkörper. Ebenda. 21. 481. 1895/96. — *E. Baumann:* Über das normale Vorkommen des Jods im Tierkörper. Der Jodgehalt der Schilddrüse von Menschen und Tieren. Ebenda. 22. 1. 1896/97. — *E. Roos:* Über die Wirkung des Thyreojodins. Ebenda. 22. 16. 1896/97 und: Zur Kenntnis des Jodothyrins. Ebenda. 25. 1 und 242. 1898. — *Ad. Oswald:* Über den Jodgehalt der Schilddrüsen. Ebenda. 23. 265. 1897.

Man beobachtet nämlich zur Zeit der Menstruation, der Schwangerschaft und während der Laktation oft Anschwellungen der Schilddrüse. Allerdings können hier auch Prozesse vorliegen, welche mit der Zellfunktion dieses Organs gar nichts zu tun haben und nur durch die Gefäßverhältnisse bedingt sind. Auch die Beobachtung, daß bei Kretinen oft die Geschlechtsorgane in ihrer Entwicklung zurückbleiben, beweist nichts für einen direkten Zusammenhang zwischen der Schilddrüse und den Geschlechtsorganen. Es ist gewiß nicht wunderbar, wenn bei dem allgemeinen Darniederliegen des gesamten Stoffwechsels auch diese Organe, welche gewiß am meisten einer regen Stoffzufuhr bedürfen, da sie ja gewissermaßen in beständigem Wachstum sich befinden, notleiden, und zwar in ganz ausgesprochenem Maße. Es ist einstweilen unmöglich, eine Grenze zwischen primären und sekundären Erscheinungen zu ziehen.

Daß die Schilddrüse ein Sekret liefert, darüber besteht kein Zweifel. Es beweist dies schon das histologische Bild. Es scheint, daß die Follikelzellen das spezifische Sekret bereiten. Es tritt dann durch Lücken, welche in den Follikelwandungen sich bilden, in die Lymphbahnen der Schilddrüse über, und von hier wird das Sekret der Blutbahn übergeben.[1]) Wir wollen noch erwähnen, daß *Oswald* in dem Sekret der Follikel, dem sog. Kolloid, zwei Eiweißkörper unterscheidet, das sog. Thyreoglobulin und ein Nukleoproteïd. Nur ersteres führt Jod.[2])

Die mangelhafte Kenntnis der chemischen Vorgänge in der Schilddrüse bringt es mit sich, daß wir außerstande sind, die Art der Funktion dieses so wichtigen Organes irgendwie exakter zum Ausdruck zu bringen. Wir sind noch völlig auf Vermutungen angewiesen. Man hat der Schilddrüse entgiftende Funktionen zugeschrieben, ohne indessen zwingende Beweise beizubringen. Es wäre ja nicht undenkbar, daß beispielsweise dieses Organ Verbindungen liefert, welche sich leicht mit anderen binden. Es ist möglich, daß der Jodgehalt der Schilddrüse in diesem Sinne zu deuten ist und auf derartige leicht substituierbare Substanzen hinweist. Es ist jedoch auch sehr wahrscheinlich, daß die Schilddrüse Stoffe abgibt, welche im gesamten Stoffwechsel eine Rolle spielen und offenbar in erster Linie den Eiweißumsatz regulieren. Es fällt nicht schwer, Vermutungen nach dieser Richtung zu äußern, besonders nachdem wir wiederholt auf Tatsachen gestoßen sind, welche zeigen, daß zum Zustandekommen einer Fermentwirkung mancherlei Körperzellen zusammenwirken. Die einen liefern den Aktivator des Fermentes und die anderen dieses selbst. Es ist wohl denkbar, daß die Schilddrüse in diesem Sinne wirksam ist und vielleicht eine Kinase sezerniert, die allen Körperzellen zugute kommt. Doch dieses sind alles Spekulationen und Analogieschlüsse ohne einen

[1]) *Hürthle:* Beiträge zur Kenntnis des Sekretionsvorganges. *Pflügers* Archiv. 56. 1. 1894.

[2]) *A. Oswald:* Die Eiweißkörper der Schilddrüse. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 27. 14. 1899. — Weiteres über das Thyreoglobulin. *Hofmeisters* Beiträge. 2. 545. 1902. — Zeitschr. f. physiol. Chemie. 32. 123. 1901.

realen Untergrund! Wir wollen nicht versäumen, auch hier zu betonen, daß die Funktionen der Schilddrüse gewiß nicht einheitlicher Natur sind. Auch sie wird manche Prozesse zur Auslösung bringen.

Wir müssen nun noch einer Wirkung der Schilddrüsensubstanz gedenken, die in einer gewissen Analogie zu einer Krankheit steht, die zum großen Teil der Kachexia strumipriva gegenüber sich gerade entgegengesetzt verhält. Es ist dies die *Basedow*sche Krankheit. Wird nämlich Schilddrüse in etwas größerer Menge verabreicht, so zeigt sich zunächst vor allem ein vermehrter Eiweißzerfall. Die Stickstoffausscheidung im Harn steigt bedeutend an. Es zeigen sich ferner schwere Intoxikationserscheinungen, eine starke Pulsbeschleunigung, Polyphagie, Polydipsie und Polyurie. Bei der Morbus Basedowii treffen wir ähnliche Symptome, und vor allem findet sich auch der gesteigerte Eiweißzerfall. Man hat deshalb diese Krankheit auf eine vermehrte Tätigkeit, auf eine Überproduktion an spezifischem Sekret der Follikelepithelien der Schilddrüse zurückgeführt. In neuerer Zeit werden die Nebenschilddrüsen mit verantwortlich gemacht. Viele Beobachtungen sprechen sehr für einen solchen Zusammenhang.[1]) Wir müssen jedoch auch hier betonen, daß die Grundlagen noch keineswegs sehr gefestigte sind.

Im Zusammenhang mit der Schilddrüse wird stets die Hypophyse genannt. Sie stellt ein zusammengesetztes Organ dar. Ihr vorderer Lappen hat einen drüsenähnlichen, an die Schilddrüse erinnernden Bau, während der hintere vorwiegend bindegewebig ist. Zwischen beiden Lappen ist ein gefäßreiches, Hohlräume mit Flimmerepithel einschließendes Gewebe eingelagert. Es ist noch ganz unklar, welche Funktion diesem einst als rudimentär angesprochenen Organ zukommt. Man hat bei Myxödem beobachtet, daß oft eine Hypertrophie der Hypophyse gefunden wird und ebenso nach Schilddrüsenexstirpation. Bei Hypertrophien und Geschwulstbildungen der Hypophyse hat man wiederholt ein eigentümliches Krankheitsbild sich entwickeln sehen, das namentlich durch ein ganz abnormes Wachstum besonders der Knochen der Enden der Gliedmaßen, der Phalangen der Finger und Zehen, jedoch auch der Weichteile, der Hände, Füße, Lippen, der Zunge und Nase, ausgezeichnet ist. Es war naheliegend, dieses gesteigerte Wachstum in Gegensatz zu dem verminderten nach der Einstellung der Schilddrüsenfunktion zu stellen. Bestimmtes über einen direkten Zusammenhang mit dem als Akromegalie bezeichneten Krankheitsbilde und der Veränderung der Funktion der Hypophyse wissen wir nicht. Versuche, durch Entfernung dieses Organs einen Einblick in dessen Funktion zu erhalten, führten zu keinem einwandfreien Resultate. Man hat auch Hypophysensubstanz verfüttert und eine Steigerung der Stickstoffausscheidung beobachtet.[2]) Es wäre ungerechtfertigt, aus dieser Beobachtung irgendwelche Schlüsse auf eine etwaige

[1]) *L. Humphry:* The parathyreoid glands in Grave's disease. Lancet. 11. Nov. 1905.

[2]) *John Malcolm:* Einwirkung der Hypophyse auf den Stoffwechsel. Journal of Physiol. **30.** 270. 1904. — *W. H. Thompson* und *H. M. Johnston:* Bemerkung über die Wirkungen der Fütterung mit Hypophyse. Journal of Physiol. **33.** 189. 1905.

Analogie mit der Schilddrüse zu ziehen. Die Steigerung des Eiweißumsatzes kann mannigfaltige Ursachen haben. Erst wenn es gelungen sein wird, aus beiden Organen das wirksame Prinzip darzustellen, sind alle diese Fragen spruchreif.

Wir müssen noch zweier Organe gedenken, für die oft eine spezifische Funktion vermutet worden ist. Es sind dies die Milz und die Thymus. Die letztere tritt beim Menschen nur im jugendlichen Alter als eigentliches Organ auf, später verschwindet sie mehr und mehr, bleibt jedoch stets in einzelnen Zellnestern erhalten. Sie kann vollständig exstirpiert werden, ohne daß der Tod eintritt. Sie gehört somit nicht zu den lebenswichtigen Organen. Als Folgeerscheinungen werden Störungen in dem Allgemeinbefinden und im Stoffumsatz geschildert. Es ist nicht möglich, aus den vorliegenden Befunden sich ein klares Bild der Funktionen der Thymus zu machen. Auch aus ihrem anatomischen Aufbau lassen sich keine Schlüsse ziehen.[1])

Ebensowenig sind wir imstande, etwas über die Rolle der Milz im Haushalte des tierischen Organismus zu berichten. Es sind ihr alle möglichen Funktionen zugeschrieben worden. Sie sollte einen Einfluß auf die Tätigkeit der Pankreasdrüse haben, eine Annahme, die nicht genügend begründet ist. Sie soll auch bei der Neubildung und der Zerstörung von roten Blutkörperchen eine Rolle spielen und ferner aus der Blut- und Lymphbahn „Schlacken" abfangen und aufspeichern. Soviel ist sicher, daß die Milz vollständig exstirpiert werden kann, ohne daß irgendwelche schwerere Erscheinungen auftreten. Es wäre natürlich unrichtig, nun aus diesem Umstande den Schluß zu ziehen, daß die Milz ein Organ von untergeordneter Bedeutung ist. Es kommt auf die Bedingungen an, unter denen die Funktionen eines Organes geprüft werden. Es ist wohl möglich, daß unter besonderen Umständen das Fehlen der Milz sich bemerkbar machen würde. Es sei daran erinnert, daß ihr eine große Bedeutung bei der Bekämpfung von Infektionserregern zugeschrieben worden ist.[2]) Die Milz sendet bei Infektionen massenhaft Leukozyten aus. Andrerseits sprechen manche Beobachtungen dafür, daß die Milz ihrem ganzen anatomischen Bau nach berufen ist, die Zusammensetzung des Blutes in der Art zu überwachen, daß die zellulären Elemente stets in funktionstüchtigem Zustande sich befinden. Sie hält anormale rote und weiße Blutkörperchen zurück und zerstört sie.[2]) Es ist wohl möglich, daß das in der Milz nachgewiesene pro-

---

[1]) *A. Friedleben:* Die Physiologie der Thymusdrüse. Frankfurt a. M. 1858. — Vgl. die übrige Literatur bei *J. Aug. Hammar:* Ist die Thymusdrüse beim Frosch ein lebenswichtiges Organ? *Pflügers* Archiv. **110**. 337. 1905. — *Rudolf Fischl:* Experimentelle Beiträge zur Frage der Bedeutung der Thymusexstirpation bei jungen Tieren. Zeitschr. f. experim. Path. u. Therapie. **1**. 388. 1904.

[2]) *Ludwig Blumenreich* und *Martin Jacoby:* Über die Bedeutung der Milz bei künstlichen und natürlichen Infektionen. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. **29**. 419. 1898. — *Georg Jawein:* Über die Ursache des akuten Milztumors bei Vergiftungen und akuten Infektionskrankheiten. Physiologische Funktion der Milz. *Virchows* Archiv. **161**. 461. 1900.

teolytische Ferment, das auch lösend auf Fibrin wirkt, bei dem Abbau dieser ausrangiertem Elemente tätig ist. Andrerseits darf der oft gefundene hohe Eisengehalt der Milz nicht als direkter Beweis für die Zerstörung von roten Blutkörperchen angesehen werden, denn sie stapelt auch aus anderen Organen herstammende Zerfallsprodukte auf. Viele Beobachtungen machen es sehr wahrscheinlich, daß die Milz mit dem Knochenmark in irgendwelchen Beziehungen steht. Sie können sich vikariierend vertreten.

Wir haben bei der Besprechung der einzelnen Organe noch derjenigen nicht gedacht, welche den Hauptbestand des gesamten Organismus ausmachen, nämlich der Muskeln und Nerven, und der Stützsubstanzen. Von den letzteren, dem Knochen-, Knorpel- und Bindegewebe, nehmen wir kaum intensivere Beziehungen zu den anderen Organen an, obwohl unzeifelhaft solche bestehen. Wir sind uns gewohnt, sie nur als rein mechanisch wirkende Organe anzusehen, und es ist aus diesem Grunde kaum versucht worden, einen Einblick in die Stoffwechselvorgänge dieser Gruppe von Geweben zu erhalten. Man hat sich zumeist damit begnügt, ihre chemische Zusammensetzung zu ermitteln, ohne daß es im allgemeinen gelungen wäre, ihren Anteil am gesamten Stoffwechsel irgendwie sicherzustellen. Nun ist die Beteiligung der Stützsubstanzen am Aufbau des Organismus eine sehr beträchtliche und ihre Funktion durchaus nicht einheitlich. Es gilt dies ganz besonders für das Bindegewebe, das schon in seinem histologischen Bau sich in verschiedene Gruppen bringen läßt. Einesteils liefert es die Grundsubstanz für die Körperzellen, die gewissermaßen in dasselbe eingebettet sind. Es bildet auch die Wandungen all der feinen und gröberen Gewebsspalten, in denen die Lymphe bis zu den einzelnen Zellen herangeführt wird. Es ist sehr fraglich, ob man berechtigt ist, anzunehmen, daß die Bindegewebszellen hier eine passive Rolle spielen, oder ob sie nicht vielmehr aktiven Anteil am Stoffaustausch zwischen dem Blut und der Lymphe und dieser und den übrigen Körperzellen nehmen. Die Anpassung an rein mechanische Anforderungen ergibt sich aus dem Bau der einzelnen Gewebe, z. B. der Anhäufung der elastischen Fasern. Ein besonders differenziertes, auch in diese Gruppe hinein gehörendes Gewebe ist das Fettgewebe, auf dessen hohe Bedeutung wir schon eingegangen sind.

Von den physiologischen Funktionen des Knorpelgewebes ist uns außer seinen rein mechanischen sehr wenig bekannt. Es ist jedoch nicht zu bezweifeln, daß in ihm ganz ebenso wie im Knochengewebe beständig lebhafte Stoffwechselvorgänge sich abspielen. Beide hören in Wirklichkeit nie auf zu wachsen. Beständig werden Zellen neu gebildet. Zahlreiche Beobachtungen beweisen uns auch die Abhängigkeit des Stoffwechsels dieser Organe von den an sie gestellten Anforderungen. Sie bleiben in ihrer Entwicklung stehen, wenn ihre Funktion aus irgend einem Grunde nicht in Anspruch genommen wird und bilden sich unter denselben Umständen auch zurück, wenn sie bereits vollständig ausgebildet waren. Den Einfluß der Schilddrüse und anderer Organe auf ihr Wachstum haben

wir bereits erwähnt. Die lebhaftesten Stoffwechselvorgänge finden wir im Knorpel- und Knochengewebe unzweifelhaft im wachsenden Organismus. Hier stehen beide in engsten Beziehungen zueinander. Letzteres ersetzt ersteres in bestimmten Grenzen. Hier finden ganz gewaltige Assimilationsvorgänge und daneben ein umfangreicher Abbau statt. Selten erhalten wir einen so tiefen Einblick in Gewebsumwandlungen, wie gerade bei der Knochenneubildung. Allerdings sind unsere Kenntnisse nach dieser Richtung fast nur morphologische. Ein physiologisch-chemisches Studium dieser interessanten Prozesse ist noch kaum in Angriff genommen. Auch der fertig gebildete Knochen bewahrt speziell in seinem Periost und seiner Marksubstanz gewissermaßen beständig embryonalen Charakter. Von hier aus kann beständig Knochen neu gebildet werden. So kommen Frakturen zur Heilung. Aber auch unter normalen Verhältnissen läßt sich beständig eine Einschmelzung und eine Neubildung von Knochensubstanz feststellen. Einesteils beobachtet man das Auftreten eigenartiger Zellen, sog. Osteoklasten, welche den Knochen an den Stellen, wo sie sich befinden, zum Schwund bringen, andrerseits sieht man sogen. perforierende, Gefäße führende Kanäle auftreten, die gleichfalls Knochen zerstören. Unter pathologischen Verhältnissen namentlich geht vielfach dem eigentlichen Knochenschwund als primärer Prozeß eine Entkalkung voraus. Es ist verlockend, all diesen Prozessen nachzugehen, um zu erfahren, in welcher Weise in jedem Einzelfalle der Abbau der Knochensubstanz erfolgt, welche Agentien tätig sind, und weshalb diese ständige Knocheneinschmelzung und Neubildung vor sich geht. Wir müssen auf alle diese Fragen einstweilen eine Antwort schuldig bleiben. Wir betonen diese Verhältnisse deshalb so sehr, weil wir unzweifelhaft berechtigt sind, anzunehmen, daß, wenn schon ein Gewebe, dem wir eine recht einseitige Funktion zuzuschreiben gewohnt sind, und von dem wir a priori bedeutende Stoffwechselprozesse gar nicht erwartet haben, in ständigem Fluß sich befindet, um so mehr alle anderen Gewebe, welche inmitten des lebhaftesten Stoffwechsels stehen und an die die höchsten Anforderungen nach dieser Richtung gestellt werden, gleichfalls einem beständigen Austausch ihrer Zellmaterialien unterliegen.

Eine derartige Annahme erscheint uns besonders naheliegend für diejenigen Organe, deren Tätigkeit in bestimmten Grenzen eine fortwährende genannt werden kann. Wir meinen besonders das Muskel- und Nervengewebe. Letzteres ruht, wie wir wissen, eigentlich nie. Beständig durcheilen seine Bahnen Impulse, bald nach dem Zentralnervensystem, bald von diesem nach den peripheren Organen. Die Nerven stehen in engstem Konnex mit dem Muskelgewebe. Es geht dies schon aus der ganzen Entwicklung beider Organe hervor, bei der sie sehr frühzeitig in Beziehung zueinander treten. Wir wissen auch, daß ein Wegfall der Innervation die Muskeln bald zur Rückbildung, zur Atrophie bringt, und zwar ganz offenbar nur zum Teil infolge ihrer Untätigkeit. Zum Teil haben die Nerven ohne allen Zweifel einen direkten Einfluß auf die Stoffwechselvorgänge in den Muskelzellen selbst, vielleicht in der Weise, wie wir bei der Gly-

kogenbildung und dessen Abbau in der Leber eine unverkennbare Abhängigkeit vom Nervensystem feststellen konnten. Leider können wir den zahlreichen Beobachtungen der reinen Physiologie über die Funktionen des gesamten Nervensystems von der physiologisch-chemischen Seite nichts Ähnliches an die Seite stellen. Ja, wir wissen außer einigen Bestandteilen der Nervensubstanz fast gar nichts über die Stoffwechselvorgänge im Nervengewebe. Wir führen hier Analysen der grauen und weißen Substanz des Gehirnes[1]) an:

	Weiße Substanz	Graue Substanz
Wasser	695·35	769·97
Feste Stoffe	304·65	230·03
Protagon	25·11	10·80
Unlösliches Eiweiß und Bindegewebe	50·02	60·79
Cholesterin, frei	18·19	6·30
„ gebunden	26·96	17·51
Nukleïn	2·94	1·99
Neurokeratin	18·93	10·43
Mineralstoffe	5·23	5·62

Am auffallendsten, und dies trifft auch für den Aufbau des peripheren Nervensystems zu, ist der hohe Phosphorgehalt des Nervengewebes. Der Phosphor findet sich offenbar in recht verschiedenartiger Bindung, einmal als Nukleïn, dann in einer als Protagon[2]) bezeichneten Substanz und als Lecithin. Letzteres kommt teils frei vor, teils entsteht es bei der Spaltung verschiedener, mit besonderen Namen belegter, aus dem Nervengewebe isolierter Produkte, so auch bei der Zersetzung des Protagons, unter dessen Spaltprodukten neben Fettsäuren auch eine stickstoffhaltige Substanz, das sog. Cerebrin, aufgefunden worden ist. Am eingehendsten untersucht unter den aus dem Gehirn direkt isolierbaren Stoffen ist das Cerebron, dessen Aufklärung wir *Thierfelder*[3]) verdanken. Er erhielt bei dessen Hydrolyse Cerebronsäure, Sphingosin und Galaktose, und zwar entstanden diese Produkte in folgenden Mengenverhältnissen: Cerebronsäure 48·13%, Sphingosin 34·46%, Galaktose 21·77%.

Dem Cerebron kommt die Formel $C_{48}H_{93}NO_9$ zu. Seine Spaltung verläuft wie folgt:

$$\underbrace{C_{48}N_{93}NO_9}_{\text{Cerebron}} + 2H_2O = \underbrace{C_{25}H_{50}O_3}_{\text{Cerebronsäure}} + \underbrace{C_{17}H_{35}NO_2}_{\text{Sphingosin}} + \underbrace{C_6H_{12}O_6}_{\text{Galaktose}}.$$

[1]) *F. Baumstark:* Über eine neue Methode, das Gehirn chemisch zu erforschen und deren bisherige Ergebnisse. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **9**. 145. 1885.

[2]) *Liebreich:* Über die chemische Beschaffenheit der Gehirnsubstanz. *Liebigs* Annalen. **134**. 29. 1865.

[3]) *H. Thierfelder* und *Emil Wörner:* Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Gehirns. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **30**. 542. 1900. — *H. Thierfelder:* Über das Cerebron. Ebenda. **43**. 21. 1904 und **44**. 366. 1905.

Es sind noch andere mit besonderen Namen belegte stickstoff- und zumeist auch phosphorhaltige Produkte aus dem Gehirn isoliert und beschrieben worden. Wir sind vorläufig außerstande, ein Urteil über die Einheitlichkeit und die Natur dieser Stoffe zu fällen, und verzichten deshalb einstweilen auf ihre Aufzählung.[1])

Das Nervengewebe enthält stets Cholesterin, Fett- und Eiweißstoffe, und zwar, außer Nukleoproteïden und Nukleoalbuminen, Globulin und Albumin. Die Gerüstsubstanz des Nervengewebes bildet das Neurokeratin.

Wenn wir die auf 100 *g* organische Trockensubstanz berechneten Werte an einzelnen Bestandteilen vergleichen, so fällt vor allem der hohe Eiweißgehalt des Nervengewebes auf. So gibt *Chevalier*[2]) vom N. ischiadicus des Menschen folgende Analysenwerte an, wobei zu bemerken ist, daß die Zentralorgane eine ganz ähnliche Zusammensetzung besitzen.

Eiweißstoffe	36·8%
Lecithin	33·57%
Cholesterin	12·22%
Cerebrin	11·30%
Neurokeratin	3·07%
Andere organische Substanzen . .	4%

Auffallenderweise ist die graue Gehirnsubstanz viel reicher an Wasser als die weiße. Erstere enthält etwa 85% Wasser, letztere nur 70%. Die Eiweißkörper sind hauptsächlich auf die graue Substanz lokalisiert und machen mehr als die Hälfte ihrer Trockensubstanz aus.

Der Stoffwechsel des Nervengewebes ist uns fast gänzlich unbekannt. Während wir bei den Muskeln rein äußerlich schon Veränderungen — Verkürzung — bei ihrer Tätigkeit beobachten und zugleich Wärmebildung und Glykogenverbrauch feststellen können, ist dies bei dem Nervengewebe unmöglich. Einzig an den Ganglienzellen sind histologische Bilder beschrieben worden, welche auf Veränderungen hinzuweisen scheinen. Es ist jedoch fraglich, welcher Natur sie sind. Wir wissen nur, daß das Nervengewebe zu seinen Funktionen Sauerstoff bedarf. Es läßt sich dies in sehr hübscher

[1]) Vgl. über die chemischen Bestandteile des Gehirns auch *J. Ludwig W. Thudichum:* Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere. Fr. Pietzcker. Tübingen 1901. Es ist zu bemerken, daß die von *Thudichum* beschriebenen zahlreichen Körper fast durchwegs nach ihrer ganzen Darstellung nicht den Eindruck der Einheitlichkeit machen. Sind seine Untersuchungen als Grundlagen der weiteren physiologisch-chemischen Forschung in mancher Hinsicht von Wert, so muß doch hervorgehoben werden, daß es ihm für keine seiner Verbindungen gelungen ist, den Nachweis ihrer Einheitlichkeit und ihres chemischen Aufbaus zu erbringen. Der physiologisch-chemischen Forschung steht hier noch ein weites, fast unberührtes Gebiet offen. Es sei ferner auf die zumeist auf eigenen Arbeiten und Erfahrungen fußende, wertvolle Zusammenfassung von *W. B. Halliburton:* Die Biochemie der peripheren Nerven. Ergebnisse der Physiologie. (Asher & Spiro.) Jg. **4**. S. 23. 1905 hingewiesen.

[2]) *J. Chevalier:* Chemische Untersuchungen der Nervensubstanz. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **10**. 97. 1886.

Weise mit Methylenblau nachweisen. Es wird dieses von den Geweben, wie wir schon gesehen haben, seines Sauerstoffs beraubt und in das farblose Reduktionsprodukt verwandelt. Läßt man die farblosen Organe an der Luft liegen, so tritt allmählich die blaue Farbe des Methylenblaus wieder auf. Beim narkotisierten Tiere, bei dem das Gehirn ganz außer Tätigkeit gesetzt ist, bleibt die Gehirnsubstanz blau, es findet keine Sauerstoffzehrung statt.[1]) Die reichliche Gefäßversorgung der Nervenzentren weist schon auf ihr hohes Sauerstoffbedürfnis hin und in der Tat führen Anämien dieser Teile sehr rasch zu schweren Störungen, ja bis zum gänzlichen Funktionsverlust.

Man könnte daran denken, einen Einblick in den Stoffwechsel des Nervengewebes zu erhalten, indem man nach dessen Endprodukten sucht. In der Tat hat man in der Cerebrospinalflüssigkeit, die in gewisser Beziehung als Gehirnlymphe aufgefaßt werden kann, Cholin, ein Abbauprodukt des Lecithins, gefunden. Wir können einstweilen mit diesem Befunde wenig anfangen. Wir wissen nicht, ob wir das Cholin als richtiges Stoffwechselendprodukt zu betrachten haben, oder ob es nicht vielmehr aus dem Zerfall von Nervengewebe hervorgeht und dem eigentlichen Stoffwechsel ferne steht. Auch ist sein Nachweis meist ein indirekter und vor allem nicht quantitativer gewesen. Der Umstand, daß eine vermehrte Cholinmenge bei degenerativen Prozessen auftritt, spricht dafür, daß seine Bildung mit einer Zerstörung von Nervengewebe einhergeht, und es somit nicht als normales Stoffwechselprodukt aufzufassen ist. Wir möchten auf den Befund des Cholins kein zu großes Gewicht legen und vielmehr den Standpunkt einnehmen, daß wir bis jetzt über die Art der Stoffumsetzungen in dem Nervengewebe gar nichts wissen. Es ist auch kaum zu erwarten, daß hier in absehbarer Zeit ein wesentlicher Fortschritt nach dieser Richtung eintreten wird. Es fehlen uns ja einstweilen alle Grundlagen. Wir kennen den Bau des Nervengewebes in nur höchst mangelhafter Weise. Nun müssen wir daran erinnern, daß wir mit wenig Ausnahmen über den Stoffwechsel der unserer Untersuchung viel leichter zugänglichen Körperzellen fast gar nichts wissen. Wir kennen nur das Gesamtresultat des Stoffwechsels, im allgemeinen jedoch nicht den Anteil der einzelnen Organe an diesem. Wir werden bald darauf zurückkommen, daß es nicht gelingt, intensive geistige Arbeit in den Resultaten von Stoffwechselversuchen zum Ausdruck zu bringen.

Man könnte erwarten, daß uns die Pathologie einen Einblick in die Stoffwechselvorgänge im Nervengewebe gewährt. Wir wissen, daß es sog.

[1]) *C. A. Herter* und *A. N. Richards:* Der Einfluß der Chloroformnarkose auf die intravitale Methylenblaufärbung. Americ. Journal of Physiol. **12**. 207. 1904. — Vgl. auch *H. v. Bayer:* Das Sauerstoffbedürfnis der Nerven. Zeitschr. f. allg. Physiol. **2**. 169. 1902 und: Notizen zur Frage nach der Ermüdung der Nerven. Ebenda. S. 180. — *Fröhlich:* Das Sauerstoffbedürfnis der Nerven. Ebenda. **3**. 131. 1903. — *Fröhlich* und *Tait:* Zur Kenntnis der Erstickung und Narkose der Warmblüternerven. Ebenda **4**. 105. 1904. — *K. H. Baas:* Zur Frage nach dem Sauerstoffbedürfnis der Froschnerven. *Pflügers* Archiv. **103**. 276. 1904.

funktionelle Nervenkrankheiten gibt, d. h. Erkrankungen, bei denen wir anzunehmen gewohnt sind, daß ihnen keine anatomische Veränderung des Nervengewebes zugrunde liegt. Wir beobachten die mannigfachsten Symptome und als eines der charakteristischsten die leichte Ermüdbarkeit. Man gewinnt den Eindruck, als ob den betreffenden Nervenzentren ein nur geringer Vorrat zur Verfügung stehe oder aber, daß das Brennmaterial in rascher Weise ohne genügende Regulierung verbraucht wird. Es sind dies alles Vorstellungen ohne tatsächliche Grundlagen. Bei den organischen Nervenkrankheiten, deren Symptome je nach den Nervenbahnen und -zentren, die befallen sind, ganz charakteristische sind, finden wir Degenerationen. Es gehen Nervenzellen und ihre Fortsätze zugrunde. Wir wollen erwähnen, daß der Versuch gemacht worden ist, die Auslese, die manche Gifte, wie das Blei, das „Syphilisgift" usw. unter den verschiedenen Nervenbahnen treffen, in Zusammenhang mit der Lebhaftigkeit der Stoffwechselprozesse in einzelnen Gebieten zu bringen. Es sollen diejenigen Bahnen und Zentren am ehesten der Einwirkung der einzelnen Gifte unterliegen, die durch ihre beständige Inanspruchnahme am meisten erschöpft sind. So verlockend, diese von *Edinger*[1]) aufgestellte Hypothese auch ist, müssen wir ihr gegenüber doch betonen, daß sie einstweilen einer direkten Beweisführung unzugänglich ist. Solange der physiologische Ablauf der Stoffwechselprozesse noch so sehr im Dunkel liegt, ist es schwer, sich ein richtiges Bild von den pathologischen Abweichungen zu machen. Vorstellen können wir uns sehr wohl, daß Zellen, die in beständiger Tätigkeit sich befinden und beständig ab- und aufbauen, viel eher bestimmte Giftstoffe in sich aufnehmen als solche, welche ziemlich stabil sind. Wir möchten aber von dieser Grundlage aus nicht an eine Erschöpfung im Sinne *Edingers* denken, sondern an die durch die vermehrten Funktionen dieser Nervenbahnen und Zellen stattfindende lebhaftere Stoffzufuhr und den gesteigerten Verbrauch. Wir wissen, daß gewisse Zellen, z. B. Infusorien, Algenzellen, für die kleinsten Mengen von bestimmten Metallen eine ganz auffallende Anziehungskraft besitzen. Sie entnehmen diese aus ganz großen Verdünnungen und speichern sie auf. Die Zellen können dabei zugrunde gehen, offenbar, zum Teil wenigstens, weil diese Metalle mit Zellbestandteilen Bindungen eingehen und auf diese Weise die weiteren Funktionen des Zellprotoplasma hindern und zum Teil vernichten. Ebenso ist es denkbar, daß die Zwischenlagerung der oben genannten Giftstoffe zwischen die einzelnen Bestandteile des Protoplasmas der Nervenzellen deren normalen Aufbau und damit auch deren Funktion stört. Es braucht ja nicht die Nervenzelle als Ganzes eine bestimmte Affinität zu dem betreffenden Gifte zu haben, es können ja die beim Ab- und Aufbau der Protoplasmabestandteile entstehenden Produkte die Gifte binden und

[1]) *L. Edinger:* Eine neue Theorie über die Ursachen einiger Nervenkrankheiten, insbesondere der Neuritis und Tabes. *Volkmanns* Sammlung klinischer Vorträge. Nr. 106. Leipzig 1899 und: Die Aufbrauchkrankheiten des Nervensystems. Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 45. 49. 52. 1904 und Nr. 1 und 4. 1905.

damit der normalen Zusammensetzung des Zellprotoplasmas eine Grenze setzen. Wir führen diese Momente nur an, um zu zeigen, daß wir auch ohne den Begriff der Erschöpfung auskommen. Andrerseits müssen wir wiederum bedenken, daß die verschiedenartigen Nervenzellen durchaus nicht einheitlicher Natur zu sein brauchen. Es ist wohl möglich, daß die verschiedenen Funktionen dienenden Gruppen von Nervenzellen auch chemisch ganz verschieden aufgebaut sind und einen ganz verschiedenen Stoffwechsel besitzen, und daß in diesem Umstande der Schlüssel für die verschiedenen Systemerkrankungen zu suchen ist. Von ganz besonderem Interesse nach den verschiedensten Richtungen sind die familiär auftretenden organischen Erkrankungen des Nervensystems, die stets in ganz engen Grenzen auf bestimmte Bahnen lokalisiert sind. Bei diesen tritt der innige Zusammenhang des Nerven- und Muskelgewebes ganz besonders klar in den Vordergrund.[1])

Die Beziehungen des Nervensystems zu allen Organen unseres Körpers, seien sie direkte, seien sie indirekte, haben wir wiederholt besprochen. Es ist uns ganz unmöglich, sie genauer zu definieren, d. h. das Wesen der Reizleitung und der Reizübertragung irgendwie zu erklären. Wir wissen nur, daß die eigentlichen Nervenbahnen, die Nervenstämme, selbst nichts weiteres vorstellen, als Fortsätze der Nervenzellen, mit denen sie zusammen eine Einheit bilden. Mit den Organen treten erstere durch meist wohl charakterisierte Endapparate in Beziehung. Es scheint uns nicht ausgeschlossen, daß es der physiologischen Chemie, namentlich im Vereine mit der physikalischen gelingen wird, Licht in diese Prozesse zu tragen. Es kann kaum zweifelhaft sein, daß bestimmte Zustandsänderungen, sei es in den Endapparaten, sei es in den Nervenzellen selbst, den Anstoß zu bestimmten funktionellen Äußerungen des Nervengewebes geben.

Bevor wir auf die Beziehungen der Muskulatur zu den anderen Organen eingehen, wollen wir hier kurz einer dem Muskel- und Nervengewebe gemeinsamen Reaktion gedenken, nämlich der sog. Wärmestarre.[2]) Wird ein Muskel allmählich erwärmt, so verliert er bei einer bestimmten Temperatur seine Reizbarkeit, zugleich zieht er sich zusammen. Die Ursache dieses als Wärmestarre bezeichneten Vorganges ist die Gerinnung der Eiweißkörper, und zwar läßt sich zeigen, daß sie nicht plötzlich eintritt, sondern stufenweise. Es entsprechen die verschiedenen Stufen den Gerinnungstemperaturen der verschiedenen Eiweißstoffe des

[1]) Vgl. *Robert Bing:* Eine kombinierte Form der heredofamiliären Nervenkrankheiten. Deutsches Archiv f. klin. Medizin. **85**. 199. 1905 und: Die Abnutzung des Rückenmarks (*Friedreich*sche Krankheit und Verwandtes). Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **26**. 163. 1904. — Über angeborene Muskeldefekte. Inaug.-Diss. Basel 1902.

[2]) *T. G. Brodie* und *S. W. F. Richardson:* A study of the phenomena and causation of heat contraction of skeletal muscle. Philos. Transactions. London. Serie B. **191**. 127. 1899. — *Vernon:* Heat-rigor in coldblooded animals. Journal of physiol. **24**. 239. 1899. — *O. v. Fürth:* Über die Eiweißkörper der Kaltblütermuskeln und ihre Beziehungen zur Wärmestarre. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **31**. 338. 1900.

Muskels. Ganz gleich verhalten sich auch die Nerven. Sie zeigen auch eine Wärmestarre. Mit der Gerinnung des bei der niedrigsten Temperatur gerinnenden Eiweißkörpers hört die Reaktionsfähigkeit auf Reize auf. Es tritt auch hier wie beim Muskel eine Verkürzung ein.

Die Muskeleiweißkörper gerinnen bekanntlich auch nach dem Eintritt des Todes. Es tritt die sog. Totenstarre auf, welche die verschiedenen Muskeln nicht auf einmal ergreift. Sie tritt auch verschieden rasch nach dem Tode ein. Die Ursache der Totenstarre ist vielfach zu ergründen gesucht worden. Sie beruht sicher auf der Gerinnung der Muskeleiweißstoffe, und zwar soll das als Myogen bezeichnete Proteïn speziell an diesem Prozesse beteiligt sein. Dieses soll zunächst in das lösliche Myogenfibrin übergehen und dann in die geronnene Modifikation übergeführt werden. An der Gerinnselbildung nimmt auch der andere Muskeleiweißkörper, das Myosin, teil.[1]) Während die Annahme, daß der Totenstarre eine Gerinnung der Muskeleiweißkörper zugrunde liegt, allgemeinen Anklang gefunden hat, ist man jedoch über das Wesen des ganzen Prozesses nicht zu einer einheitlichen Auffassung gelangt. Man hat von jeher dem Auftreten einer sauren Reaktion viel Aufmerksamkeit geschenkt. Sie scheint durch die Bildung von Milchsäure und durch die durch diese hervorgerufene Umsetzung eines Teiles der im Muskel enthaltenen Diphosphate zu Monophosphaten bedingt zu sein. Nun ist beobachtet worden, daß Säure und speziell auch die Milchsäure den Gerinnungsvorgang beschleunigt. Man führt auch den raschen Eintritt der Totenstarre nach vorausgegangenen lebhaften Muskelkontraktionen, wie z. B. beim Tetanus, auf die Wirkung der in reichlicherer Menge als unter sonstigen Umständen vorhandenen Milchsäure zurück. Übrigens soll ein Ferment bei der Gerinnung mitwirken. Die Lösung der Totenstarre, die nach verschieden langen Zeiten auftritt, ist gleichfalls durchaus noch nicht völlig aufgeklärt. Man hat Säuren eine Rolle zugeschrieben und andrerseits auch autolytischen Vorgängen.

Über die Stoffwechselvorgänge in den Muskeln bei ihrer Funktion sind wir nach einigen Richtungen ganz gut orientiert. Wir haben sie alle schon erwähnt. Wir wissen auch, daß die Leber offenbar in direkter Beziehung zu den Muskeln steht, indem sie mit ihren Glykogenvorräten deren Nahrungsbedarf fortwährend deckt. Dieser Zusammenhang braucht kein direkter zu sein. Er kann vielmehr durch das Blut vermittelt sein. Dieses hat bekanntlich einen nur in engen Grenzen schwankenden Zuckergehalt. Fällt er durch Mehrverbrauch von seiten der Muskeln, dann werden die Leberzellen sofort Glykogen abbauen und Zucker an das Blut abgeben. Es müssen unbedingt auch Beziehungen zwischen dem allgemeinen Zellstoffwechsel und dem der Muskeln im besonderen existieren. Will man beispielsweise eine Eiweißmast herbeiführen, so gelingt dies nur dann gut, wenn bei reichlicher Eiweißzufuhr auch gleichzeitig Muskelarbeit geleistet wird.

---

[1]) *O. v. Fürth:* Über die Eiweißkörper des Muskelplasmas. Archiv für experim. Path. u. Pharmak. **36**. 231. 1895.

Diese Erscheinung kann so erklärt werden, daß die Muskelzellen selbst unter diesen Bedingungen in vermehrtem Maße Eiweiß assimilieren, es ist jedoch auch möglich, daß die übrigen Körperzellen in irgend einer Weise zur Mehraufnahme von Eiweiß angeregt werden.

Wir hätten damit unsere Betrachtungen über die Beziehungen der einzelnen Organe zueinander zum Abschluß gebracht. Sie sind gewiß viel mannigfaltiger, als wir sie hier dargestellt haben, und für die Beurteilung der im tierischen Organismus vor sich gehenden Prozesse von der größten Bedeutung. Es ist eine unserer wichtigsten Aufgaben, diese Probleme weiter zu verfolgen. Nur von ihrer möglichst umfassenden Kenntnis dürfen wir ein klares Bild des Zellstoffwechsels und der Organfunktionen erwarten. Die Zusammengehörigkeit und Abhängigkeit der einzelnen Organe voneinander ist im allgemeinen viel zu wenig betont worden.

Vorlesung XXVII.

Gesamtstoffwechsel.

I.

Wir haben bis jetzt für jeden Nahrungsstoff seine Resorptionswege, seine Assimilation und seine Ausscheidung aus dem tierischen Organismus festgestellt und vor allem die feineren Vorgänge im Gewebsstoffwechsel und speziell im Zellstoffwechsel zu verfolgen versucht. Das Studium dieser Vorgänge im einzelnen ist heute das spezielle Gebiet des physiologischen Chemikers geworden. Wir würden jedoch einen großen Fehler begehen, wenn wir die chemischen Umsetzungen im tierischen Organismus ausschließlich von den einzelnen Nahrungsstoffen ausgehend betrachten wollten. Wir würden ein ganz falsches Bild des gesamten Stoffwechsels erhalten und müßten in den wichtigsten Fragen die Antwort schuldig bleiben. Wir haben bis jetzt gewissermaßen die Stoffwechselprozesse qualitativ verfolgt. Es fehlt noch die quantitative Betrachtung des gesamten Stoffumsatzes, d. h. eine Gegenüberstellung der Gesamteinnahmen und der Gesamtausgaben. Wir sind schon einmal bei der Diskussion der Umwandlung der verschiedenen organischen Nahrungsstoffe ineinander resp. bei der Besprechung ihrer gegenseitigen Vertretung nach ihrem Kalorienwerte auf diese Probleme gestoßen.

Von besonderer Wichtigkeit für das gesamte Stoffwechselstudium ist die Feststellung, daß auch für den Haushalt des tierischen Organismus das Gesetz der Erhaltung der Materie und der Kraft im ganzen Umfange gilt. Diese Tatsache bildet die Grundlage der gesamten Stoffwechselversuche. Wir können durch eine möglichst genaue Kenntnis der Einnahmen und der Ausgaben für jeden einzelnen Nahrungsstoff feststellen, welchen Anteil er am gesamten Stoffumsatz nimmt. Nur durch eine Vergleichung der Einnahmen und Ausgaben können wir ein Urteil über den „Zustand“ des tierischen Organismus gewinnen. Sie entscheidet allein exakt, ob das Versuchstier seinen Körperbestand vermehrt, ob es ihn im Gleichgewichte hält oder aber, ob es nicht vielmehr von seinen Vorräten oder gar von seinem eigenen Gewebsmaterial zusetzen muß, um die Funktionen seiner

Organe zu bestreiten. Die Verfolgung des Körpergewichtes allein vermag diese wichtigen Untersuchungen niemals zu ersetzen. Eine Zu- oder Abnahme desselben kann mannigfache Ursachen haben. Solche Schwankungen können z. B. allein durch starke Wasserretention oder durch starke Wasserabgabe bedingt sein. Die mannigfaltigen Probleme des gesamten Stoffwechsels haben zu verschiedenen Methoden geführt. Für manche Fragestellungen genügt die Verfolgung eines bestimmten Nahrungsstoffes, in anderen Fällen wird ein klares Bild nur erlangt durch eine exakte Feststellung der gesamten Einnahmen und aller Ausgaben. Ein einfaches Problem ist z. B. die Beurteilung irgend eines Stoffes als Eiweißsparer. Hier genügt es in den meisten Fällen, wenn wir den Eiweißgehalt der Nahrung, für den wir im allgemeinen, ohne einen großen Fehler zu begehen, einfach den Stickstoffgehalt derselben einsetzen können, kennen. Der Gehalt des Urins und des Kotes an Stickstoff gibt uns dann an, ob das Versuchstier sich im Stickstoffgleichgewicht befindet oder nicht. Ist das Tier eingestellt, d. h. scheidet es ebensoviel Stickstoff aus, als es einnimmt, so können wir nun durch Zusatz des auf seine eiweißsparende Wirkung zu prüfenden Stoffes feststellen, ob die Stickstoffausscheidung ansteigt, abfällt, oder ob das Stickstoffgleichgewicht unverändert bleibt. Der Versuch gestaltet sich hier so einfach, weil nach unseren Kenntnissen der Stickstoff nur durch die Nieren und nicht durch die Lungen und die Haut abgegeben wird. Übrigens ist ein derartiger Versuch nicht als vollwertig zu betrachten. Er ist nie ganz eindeutig und läßt infolgedessen manche Fragen unentschieden. Wir sind keineswegs berechtigt, anzunehmen, daß das Erscheinen des Stickstoffs im Urin ein Kennzeichen der erfolgten totalen Verbrennung des Eiweiß ist. Wir wissen, daß immer nur ein Teil des Kohlenstoffs an Stickstoff gebunden im Urin auftritt. Der Rest der Kohlenstoffketten der Spaltprodukte des Eiweiß wird in anderer Weise abgebaut. Diese Ketten können im Organismus zurückbleiben, wenn längst aller Stickstoff ausgeschieden ist und sich in mannigfacher, einstweilen noch unaufgeklärter Weise am Stoffwechsel beteiligen. Jedenfalls muß bei exakten Untersuchungen auch die Schwefelausscheidung mit verfolgt werden. Aber auch ihre Feststellung genügt nicht. Erst eine Kombination der Harn- und Kotuntersuchung mit der Verfolgung der übrigen Ausscheidungsprodukte, speziell der gasförmigen, ermöglicht uns einen exakteren Einblick in die Beeinflussung des gesamten Stoffwechsels. In vielen Fällen darf man sich auch mit derartigen Versuchen nicht zufrieden geben. Wir möchten oft auch die Umwandlung der kinetischen in potentielle Energie genauer kennen, um auch auf diesem Wege den physiologischen Nutzwert der einzelnen Nahrungsstoffe genau einschätzen zu können.

Bevor wir auf die Besprechung der Ausführung eines gesamten Stoffwechselversuches eingehen, müssen wir hervorheben, daß ein exakter Einblick in Fragen des Stoffwechsels nur zu erwarten ist, wenn Einflüsse, welche in keinen engeren Beziehungen zu den gestellten Problemen stehen, möglichst

ausgeschlossen werden. Vergleichende Versuche unter möglichst denselben Grundbedingungen dürfen im allgemeinen nur an demselben Tiere ausgeführt werden. Die individuellen Eigenheiten, die sich in voller Schärfe auch im Stoffwechsel ausprägen, dürfen nie vernachlässigt werden. Eine der wichtigsten Forderungen, die man an einen Stoffwechselversuch stellen muß, ist die, daß er sich über einen längeren Zeitraum erstreckt. Es ist nicht möglich, aus dem Verlauf eines Stoffwechselversuches, der nur 24 oder gar noch weniger Stunden gedauert hat, irgendwelche exakte Schlüsse zu ziehen. Es greifen in diesen Versuchstag die durch die Ernährung des vorhergehenden Tages bedingten Stoffwechselprozesse hinein und andrerseits kann die Verarbeitung des an diesem Tage verabreichten Futters noch keine vollständige gewesen sein. Dem hohen Wert langer Versuchsperioden hat in besonders hervorragendem Maße *Atwater*[1]) Rechnung getragen. Eine große Zahl von Widersprüchen und Differenzen unter den zahlreichen, in der Literatur niedergelegten Stoffwechseluntersuchungen sind auf die Nichtbeachtung dieser ersten Forderung, die man an solche stellen muß, zurückzuführen.[2])

Als Grundlage einer Stoffwechselbilanz dient uns eine genaue Kenntnis der Zusammensetzung der Einnahmen und der Ausgaben. Als Einnahmen kommen die Nahrungsstoffe nach zwei Richtungen in Betracht. Wir können sie einmal nach ihrer chemischen Zusammensetzung bewerten und zweitens nach ihrem Gehalt an Energie. Wir erfahren erstere durch die chemische Analyse. Es sind zu bestimmen die organischen und anorganischen Stoffe. Von ersteren wird der Kohlen-, Wasser- und Stickstoffgehalt ermittelt. Multipliziert man den gefundenen Stickstoff mit 6·25, so erhält man das zugeführte Eiweiß. Exakt ist diese Art der Eiweißbestimmung nicht. Es können in der Nahrung auch andere nicht eiweißartige Stickstoffverbindungen enthalten sein. Im allgemeinen ist jedoch ihre Menge unbedeutend. Den Fettgehalt ermittelt man durch Extraktion der Nahrung mit Äther, wobei man sich daran zu erinnern hat, daß ein Teil des Fettes erst in Lösung geht, nachdem eine „Aufschließung" des zu untersuchenden Produktes erfolgt ist.[3]) Aus dem so bekannten Eiweiß- und Fettgehalt läßt sich nach Abzug der Asche die in der Nahrung vorhandene Kohlehydratmenge berechnen.

[1]) Siehe *W. O. Atwater:* Neue Versuche über Stoff- und Kraftwechsel im menschlichen Körper. Ergebnisse der Physiologie. (Asher & Spiro). Jg. 3. 497. 1904.

[2]) Wir wollen auch an dieser Stelle der hohen Bedeutung der Stoffwechseluntersuchungen unter pathologischen Bedingungen gedenken. Die klinische Forschung und die experimentelle Pathologie sind eng mit den Fortschritten der Erkenntnis des Stoffwechsels unter normalen Bedingungen verknüpft. Durch sie sind manche neue Fragen in diese Forschungen hineingetragen worden, und manche Störung ließ in den einen oder anderen Vorgang einen exakten Einblick tun. Es würde den Rahmen dieser Vorlesungen zu sehr überschreiten, wenn wir die zahlreichen Befunde aus den genannten Disziplinen bei der Besprechung des gesamten Stoffwechsels mit verwerten würden. Wir können hier nur die Grundzüge und wesentlichsten Resultate wiedergeben. Die Physiologie des Stoffwechsels hat sich zu einem derartig mächtigen Wissenszweig ausgebaut, daß sein vollwertiges Studium nur auf breiterer Basis möglich ist.

[3]) Vgl. hierzu Vorlesung XIV, S. 352.

Durch Trocknen eines aliquoten Teiles des gewogenen Gemisches und Wägen des Trockenrückstandes erhält man den Gehalt der Nahrung an Wasser. Unter die Einnahmen ist natürlich auch der Sauerstoff zu rechnen. Leider ist es bis jetzt nicht möglich, seine Aufnahme genau zu verfolgen. An diesem Umstande scheitert die exakte Beantwortung mancher Fragen aus dem Stoffwechselgebiete. Die potentielle Energie der Nahrung läßt sich aus ihrer Verbrennungswärme feststellen. Bei exakten Versuchen darf natürlich auch die Temperatur der zugeführten Nahrung und der Getränke nicht unberücksichtigt bleiben.

Den Einnahmen stehen die Ausgaben gegenüber. Sie erfolgen im Wesentlichen auf drei Wegen. Ein Teil der Stoffwechselprodukte verläßt den Organismus durch die Nieren, ein Teil durch den Darm und ein Teil durch die Lungen. Der Kot enthält nicht nur Produkte des Stoffwechsels, sondern auch unresorbierte Nahrung. Die Berücksichtigung seiner Zusammensetzung ist von größtem Werte. Sie gibt uns Aufschluß über die Ausnutzung der Nahrung. Im Harne sind abgesehen von den Salzen der Stickstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt zu berücksichtigen. Die drei ersten Elemente geben uns ein Bild des Eiweißumsatzes. Gewöhnlich begnügt man sich mit der Bestimmung der Stickstoffausscheidung und berechnet aus dem Stickstoffwert durch Multiplikation mit 6·25 das verbrannte Eiweiß. In vielen Fällen wird man den Abbau des Eiweiß auch qualitativ verfolgen und bestimmen, wieviel Stickstoff dem Harnstoff und wieviel anderen Verbindungen zukommt. Um einen Einblick in den Energiehaushalt zu erhalten, bestimmt man die Verbrennungswärme aller Exkrete, ferner die vom Körper abgegebene Wärme und das der äußeren Muskelarbeit entsprechende Wärmeäquivalent.

Besondere Apparate[1]) erfordert die Verfolgung des Gasstoffwechsels, d. h. die Ausscheidung der Kohlensäure und des Wasserdampfes. Aus der gefundenen Kohlensäuremenge läßt sich der Kohlenstoff berechnen. Berücksichtigen wir die in den übrigen Exkreten ausgeschiedenen Kohlenstoffmengen, so erhalten wir zunächst ein Bild über die Verwertung des Kohlenstoffs der gesamten Nahrung im Organismus. Es fragt sich nun, auf welche Weise wir erfahren können, welchen Anteil am gesamten ausgeschiedenen Kohlenstoff die einzelnen Nahrungsstoffe, das Eiweiß, die Kohlehydrate und das Fett, haben. Man geht bei solchen Berechnungen von der Gesamtstickstoffmenge der Ausscheidungen aus und berechnet aus

---

[1]) Beschreibungen derartiger Apparate finden sich bei: *V. Regnault* und *J. Reiset:* Chemische Untersuchungen über die Respiration der Tiere aus verschiedenen Klassen. *Liebigs* Ann. **73**. 92. 129. 257. 1850 u. Ann. de chim. et phys. (3.) **26**. 1849. — *F. Hoppe-Seyler:* Apparat zur Messung der respiratorischen Aufnahme und Abgabe von Gasen von Menschen nach dem Prinzipe von *Regnault*. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **19**. 574. 1894. — *Max Pettenkofer:* Über die Respiration. *Liebigs* Ann. II. Suppl.-Band. S. 1. 1862. — *Voit:* Beschreibung eines Apparates zur Untersuchung der gasförmigen Ausscheidungen des Tierkörpers. Zeitschr. f. Biol. **11**. 541. 1875. — *Klas Sondén* und *Robert Tigerstedt:* Untersuchungen über die Respiration und den Gesamtstoffwechsel des Menschen. Skand. Arch. f. Physiol. **6**. 1. 1895 und ferner *Atwater:* l. c. S. 498 ff.

ihr das zersetzte Eiweiß. Da man den mittleren Kohlenstoffgehalt des Eiweiß kennt, kann man den Anteil, den der Eiweißkohlenstoff an dem ausgeschiedenen Kohlenstoff nimmt, berechnen. Man setzt hierbei allerdings voraus, daß mit der Stickstoffausscheidung auch die Verbrennung des übrigen Kohlenstoffgerüstes des Eiweiß einhergeht. Im Eiweiß verhält sich im Durchschnitt der Stickstoff (16%) zu Kohlenstoff (53%) wie 1 : 3·3. Multipliziert man den gefundenen Stickstoffvorrat mit 3·3, so erhält man den Eiweißkohlenstoffwert und kann diesen nun mit der gesamten Kohlenstoffausscheidung verrechnen. Der nach Abzug der auf Eiweißkohlenstoff berechneten Kohlenstoffmenge von der Gesamtsumme an Kohlenstoff bleibende Rest ist dann auf die stickstofffreien Nahrungsstoffe zu beziehen. Bleibt kein Rest, dann ist nur Eiweiß verbrannt worden. Bringen wir die ausgeschiedene Gesamtkohlenstoffmenge und den nach Abzug des Eiweißkohlenstoffs verbliebenen Rest in Beziehung zur aufgenommenen Kohlenstoffmenge, dann können wir berechnen, ob aller Kohlenstoff ausgeschieden worden ist, oder mehr oder weniger. In den letzteren beiden Fällen gewinnen wir ein Urteil darüber, ob der Organismus Körpereiweiß allein oder auch z. B. Fett eingebüßt hat, resp. ob er Eiweiß allein oder auch stickstofffreie Substanzen angesetzt hat.

Unberücksichtigt haben wir jetzt die Verluste gelassen, die der Körper durch seine Sekrete, Epidermisverluste der Haut und des Darmkanales und der anderen Schleimhäute erleidet. Sie sind schwer zu bestimmen. Zum Teil kommen sie mit den Ausscheidungen aus dem Darmkanal bei der Analyse des Kotes mit in Rechnung. Sie können unberücksichtigt bleiben, resp. brauchen nicht gesondert bestimmt zu werden, weil ihre Menge so klein ist, daß die durch ihre Nichtbeachtung resp. Mitbestimmung hervorgerufenen Fehler in den Bilanzzahlen gar nicht zum Ausdruck kommen. Eine besondere Beachtung verdient nur der Stickstoffgehalt des Kotes, der zum größten Teil aus den Darmabscheidungen stammt. Der Kot des Menschen enthält 0·5—1·4 *g* Stickstoff, auch wenn die Nahrung stickstofffrei oder doch stickstoffarm ist. Der Kot enthält unter den stickstofffreien Produkten hauptsächlich Fett. Im Hunger scheidet der Mensch pro die 0·6—1·4 *g* Fett aus. Bei fettfreier Nahrung wurden pro Tag 3—7 *g* Fett im Kot gefunden.

Zur Bestimmung der Wärmeabgabe des Organismus sind ebenfalls besondere Apparate nötig. Ein Kalorimeter, das die gleichzeitige Bestimmung des Gaswechsels und die Messung der gebildeten Wärme gestattet, ist das Respirations-Kalorimeter von *Atwater*.[1]) Dieser Apparat, der ein wochenlanges Verweilen der Versuchsperson resp. der Versuchstiere gestattet, besteht aus einem Zimmer, das groß genug ist, um den Aufenthalt bequem und behaglich zu gestalten. Diesem Raum wird nun von außen durch eine Ventilationseinrichtung Luft zugeführt, deren Volumen genau gemessen wird. Ihre Temperatur wird so reguliert, daß sie beim Ein- und

---

[1]) l. c. S. 499.

Austritt aus dem Zimmer genau dieselbe ist. Ab und zu werden der zu- und abgeführten Luft Proben entnommen, aus deren Analyse die vom Körper durch die Lungen und die Haut abgegebenen Mengen an Kohlensäure und Wasser bestimmt werden können. Es sind ferner Vorkehrungen getroffen, um der Versuchsperson Speise und Getränke zuzuführen und die abgegebenen Exkremente und den Urin zu entfernen. Zu gleicher Zeit wird nun die vom Organismus abgegebene Wärme mit dem Wärmeäquivalent der äußeren Muskelarbeit gemessen. Die abgegebene Wärme wird durch einen Strom kalten Wassers fortgeschwemmt, das in Röhren durch das Zimmer geführt wird. Durch genaue Regulation der Temperatur des Wassers und der Geschwindigkeit des Stromes läßt sich die Wärme ebenso schnell entfernen, wie sie entsteht und sich dadurch die Temperatur des Zimmers konstant erhalten. Durch Bestimmung der Menge des abfließenden Wassers und seiner Temperatur läßt sich die Menge der abgegebenen Wärme ermitteln, da man ja die Wärme des zugeführten Wassers kennt. Der Luftstrom, der dem Aufenthaltsraume Luft zu- und abführt, muß so reguliert werden, daß er das Zimmer mit derselben Temperatur verläßt, wie er eintritt, so daß keine Wärmezu- oder -abfuhr durch ihn veranlaßt wird.

Durch Bestimmung des Wasserdampfgehaltes der in das Zimmer eintretenden und austretenden Luft erhält man die Menge des von dem Körper abgegebenen Wassers. Die zu seiner Verdampfung verbrauchte Wärme muß zu der vom Wasserstrom hinweggeführten Menge hinzugerechnet werden. In sehr interessanter Weise hat *Atwater* bei seinen Arbeitsversuchen das Wärmeäquivalent der äußeren Arbeit gemessen. Der zur Bestimmung dienende Kraftmesser besteht aus einem Zweirad, das mit einem kleinen Dynamo im Zusammenhang steht. Der erzeugte elektrische Strom wird einer Glühlampe zugeführt und kommt nun als Wärme zum Vorschein und kann direkt gemessen werden. Aus der Dauer der Arbeit und der Menge des erzeugten elektrischen Stroms läßt sich die Menge der geleisteten Arbeit messen.

Nach der angeführten Methode wird die kinetische Energie des Körpers aus drei Faktoren berechnet. Einmal setzt sich die Gesamtsumme an Wärme zusammen aus der durch den Luftstrom abgeführten, zweitens aus der latenten Wärme des vom Körper abgegebenen Wasserdampfes und drittens aus dem Wärmeäquivalent der äußeren Arbeit. Die erstere Wärmemenge hat mancherlei Quellen. Sie umfaßt die durch Strahlung und Leitung von der Haut abgegebene Wärme, dann die durch den Urin und die Exkremente bei ihrer Abkühlung auf Zimmertemperatur entwickelte Wärme. Ferner wird solche frei bei der Abkühlung der ausgeatmeten Luft, der Kohlensäure und des Wassers auf Zimmertemperatur.

Mit Hilfe eines derartigen Apparates muß sich nicht nur der Einfluß verschiedener Nahrungsstoffe auf den Stoffwechsel exakt bestimmen lassen, sondern vor allem auch ihre Beziehung zur Muskelarbeit. Wie wir früher[1]) schon gezeigt haben, ist es mit Hilfe derartiger Versuche

---
[1]) Siehe Vorlesung XV, S. 365ff.

gelungen, den Nachweis zu erbringen, daß die Fette, um zur Muskelarbeit verwendet zu werden, nicht erst in Kohlehydrate umgewandelt werden müssen, sondern direkt ihrem Kalorienwerte entsprechend für diese eintreten.

Atwater hat in der Folge eine große Zahl wichtiger Stoffwechselfragen mit Hilfe seines Apparates gelöst. Betrachtet man den ganzen Stoffwechsel ausschließlich als Energiestoffwechsel, d. h. den gesamten Organismus als Maschine, dann interessiert uns in allererster Linie die Frage, welchen Nutzwert der tierische Organismus aus der ihm zugeführten Nahrung zur Bestreitung der äußeren Arbeit ziehen kann. Wir müssen daran erinnern, daß eine gewöhnliche Dampfmaschine im Durchschnitt nur zirka 15% ihres Brennmateriales in Arbeit umsetzt. Der Rest kommt als Wärme zum Vorschein.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über das Verhältnis der äußeren Muskelarbeit zur Gesamtmenge der umgesetzten Energie und den aus diesem berechneten Nutzwert des Körpers als Maschine.[1])

Name, Art des Experimentes	Zahl der Experimente	Dauer in Tagen	Umgesetzte Energie		Wärme-äquivalent der äußeren Muskulatur	Nutzungswert in Prozent
			Summe	Plus im Arbeitsexperiment gegen Ruheexperiment		
E. O.						
Ruheexperimente . .	13	42	2279	—	—	—
Arbeitsexperimente .	3	12	3892	1613	214	13·3
J. F. S.						
Ruheexperimente . .	4	12	2119	—	—	—
Arbeitsexperimente .	6	18	3559	1440	233	16·2
J. C. W.						
Ruheexperimente . .	1	4	2357	—	—	—
Arbeitsexperimente .						
Minimumarbeit . . .	4	16	5056	2699	529	19·6
Maximumarbeit . .	2	8	5332	2975	601	20·2
Durchschnitt . . .	14	46	5143	2786	546	19·6

Die Arbeit, die bei diesen Versuchen geleistet worden ist, wurde am Zweiradkraftmesser gemessen. In der vorliegenden Tabelle ist ihr Wärmeäquivalent in Rechnung gesetzt. Man könnte gegen diese Versuche den Einwand erheben, daß es wohl möglich ist, die Ruhetage und die Arbeitstage so einzuteilen, daß tatsächlich an letzteren eine bestimmte Arbeit zu den übrigen physiologischen Funktionen des Organismus superponiert wird. Hingegen dürfte es schwer oder ganz unmöglich sein, bestimmte Funktionen, wie die Nerven- und Gehirnarbeit in beiden Versuchsperioden gleich zu gestalten. A priori läßt sich wohl denken, daß auch sie mit einem großen

[1]) Vgl. *Atwater:* l. c. 608.

Energieumsatz verknüpft ist. *Atwater*[1]) hat, um die Berechtigung dieses Einwandes zu prüfen, einen Versuch bei größtmöglichster auch geistiger Ruhe einem solchen bei angestrengter geistiger Tätigkeit gegenübergestellt und gefunden, daß die Geistesarbeit keine beachtenswerte Zunahme des Umsatzes von Energie oder Stoff bedingt. Es schließt dieser Umstand nicht aus, daß die geistige Arbeit trotzdem mit einem größeren Energieverbrauch einhergeht. Es ist ganz unmöglich, die Gehirnarbeit willkürlich völlig einzustellen. Die Gedankenarbeit geht fortwährend weiter, ob nun die Versuchsperson, wie es in *Atwaters* Versuch der Fall war, Resultate von Experimenten oder eine deutsche Abhandlung über Physik studierte, oder ob sie scheinbar völlig ruhend möglichst wenig zu denken versuchte. Für die Beurteilung der vorliegenden Versuche ist es gleichgültig, welchen Anteil die Gehirn- und Nervenarbeit am Energieumsatz nimmt, weil, wie *Atwater* bewiesen hat, der Energieverbrauch gleich bleibt, ob nun „absichtlich" geistige Arbeit geleistet wird oder „unabsichtlich". Ein Blick auf die vorliegende Tabelle belehrt, daß nicht jeder Organismus mit gleichem Nutzeffekt arbeitet. Die Versuchsperson E. O. arbeitete entschieden schlechter als J. S. F. und J. C. W. Sie brachte es nur auf einen Nutzungswert von 13·3%, J. S. F. dagegen auf 16·2 und J. C. W gar auf 19·6%. Jedenfalls arbeitet der menschliche Organismus mit einem höheren Nutzeffekt als eine gewöhnliche Dampfmaschine. Es darf nicht verschwiegen werden, daß die Beweisführung der eben angeführten Versuche keine absolut exakte ist. Wir wissen nicht genau, welche Wirkung die gesteigerte Muskelarbeit auf die Funktionen der übrigen Organe ausübt. Immerhin dürften die gegebenen Werte den wirklichen recht nahe kommen.

Ist mit den Fortschritten der Technik und der Methodik die Fragestellung eine immer präzisere geworden, so sind wir andrerseits über manche Frage doch immer noch auf indirekte Ermittlungen mit all ihren oft erwähnten Fehlern angewiesen. Es gilt dies in vielen Fällen für die Feststellung der Beteiligung der stickstofffreien Nahrungsstoffe am Stoffwechsel. Wir können zwar ein gewisses Urteil über diese aus der Vergleichung der ein- und ausgeatmeten Luftvolumina uns bilden. Vergleicht man diese bei normaler Atmung, dann wird man stets das Volumen der ausgeatmeten Luft größer finden als das der eingeatmeten. Die Ursache dieser Erscheinung liegt darin, daß die eingeatmete Außenluft zunächst auf Körpertemperatur gebracht und zugleich mit Wasserdampf nahezu ganz gesättigt wird. Um wirklich vergleichbare Werte zu erhalten, muß die ein- und ausgeatmete Luft unter gleichen Bedingungen untersucht werden. Es müssen beide auf gleiche Temperatur und gleichen Druck gebracht und außerdem getrocknet werden. Unter diesen Verhältnissen findet man nun das Volumen der ausgeatmeten Luft fast stets kleiner als das der eingeatmeten. Es rührt dies daher, daß bei der Verbrennung der

[1]) *Atwater:* United States Department for Agriculture, Office of Exper. Stations. Bull. 44.

Nahrungsstoffe einzig und allein die Kohlehydrate ein dem verbrauchten Sauerstoff gleiches Volumen Kohlensäure liefern, während dies bei der Verbrennung der Eiweißstoffe und Fette nicht der Fall ist. Bei diesen wird ein Teil des inspirierten Sauerstoffs zur Bildung von Wasser, Schwefelsäure und anderen Stoffen verwendet. Es erscheint dann dieser Sauerstoffanteil nicht mehr in der Exspirationsluft. Bei der Verbrennung von Kohlenstoff liefert ein Volumen Sauerstoff ein Volumen Kohlensäure. Es ist in diesem Falle das Verhältnis von $\frac{CO_2}{O_2} = 1$. Mit diesem Quotienten bezeichnet man ganz allgemein das Verhältnis der exspirierten Kohlensäure zum inspirierten Sauerstoff und nennt ihn respiratorischen Quotienten. Dieser Quotient wird mithin bei der Verbrennung der Kohlehydrate = 1 sein. Bei vorwiegender Eiweißkost hat dieser Quotient den Wert von etwa 0·80, und steht das Fett im Vordergrund des Stoffwechsels, dann fällt der Quotient auf 0·70. Je nach dem Ausfall des respiratorischen Quotienten können wir gewisse Rückschlüsse auf das Material, mit dem das Versuchsobjekt im gegebenen Falle arbeitet, ziehen. Lassen wir z. B. einen mit Glykogenvorräten reichlich versorgten Hund hungern, so würde uns der hohe, der Zahl 1 sich nähernde respiratorische Quotient ein Hinweis sein, daß das Versuchstier im gegebenen Momente hauptsächlich seinen Haushalt auf Kosten von Kohlehydraten bestreitet. Bald können wir aus dem Sinken des Quotienten bemerken, daß der Hund seine Fettdepots angreift und schließlich von seinem Gewebseiweiß zehrt. Natürlich wird man sich im allgemeinen nicht auf die Bestimmung des respiratorischen Quotienten allein verlassen, sondern auch die übrigen Ausscheidungen, vor allem die Stickstoffausfuhr berücksichtigen.

Nachdem wir in groben Zügen den Gang einer Untersuchung des gesamten Stoffwechsels des tierischen Organismus kurz skizziert haben, wollen wir, bevor wir der wichtigsten Tatsachen des Stoffumsatzes unter bestimmten Bedingungen gedenken, kurz auf den Einfluß der durch das Versuchsobjekt selbst geschaffenen Verhältnisse eingehen. In erster Linie kommt dessen Größe in Betracht. Es ist klar, daß der gesamte Stoffwechsel ein um so umfangreicherer sein wird, je größer die Masse der funktionierenden Organe ist. In letzter Linie ist der Stoffverbrauch auf die Arbeit der einzelnen Zellen zurückzuführen, und je größer ihre Zahl ist, um so größer muß auch die Summe ihres gesamten Energiebedarfes ausfallen. Es wird somit ein kleines Tier absolut weniger Nahrung brauchen, als ein größeres. Natürlich spielen individuelle Einflüsse eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Wird jedoch nicht der absolute Stoffverbrauch in Rechnung gesetzt, sondern die pro Kilogramm Körpergewicht umgesetzte Energie, dann wird man, vorausgesetzt, daß man unter ganz gleichen Bedingungen arbeitet, finden, daß der Stoffwechsel bei kleinen Tieren größer ist, als bei großen. Um wirklich vergleichbare Werte zu erhalten, müssen die einzelnen Stoffwechselversuche bei äußerer Ruhe und bei Hunger ausgeführt werden. Man erhält so den sogenannten

Nüchternwert.[1]) Der wesentliche Grund, weshalb kleinere Tiere pro Kilogramm Körpergewicht mehr Stoff zersetzen als größere, liegt in folgendem. Je kleiner ein Tier ist, um so größer ist seine Körperoberfläche im Verhältnis zum Volumen und Gewichte des Körpers. Nun findet der größte Wärmeverlust durch die Haut statt. Man kann annehmen, daß etwa vier Fünftel der gesamten Wärmeabgabe durch diese erfolgt. Sie ist der Hautoberfläche ungefähr proportional und wird somit mit steigender Oberfläche sich vermehren. Das kleine Tier mit seiner relativ großen Oberfläche wird relativ mehr Wärme verlieren, als das große. Die Folge hiervon wird sein, daß die Wärmebildung des kleinen Tieres ebenfalls relativ größer sein muß, als beim großen Tiere, denn nur auf diese Weise kann ersteres seine Körpertemperatur, deren Konstanz durch zwei Regulatoren — die Wärmebildung und -abgabe — gesichert wird, auf einer bestimmten Höhe halten.

Die folgenden Tabellen zeigen einesteils die Abhängigkeit des Sauerstoffverbrauchs von der Körpergröße[2]) und geben anderenteils eine Vergleichung des Kraftstoffwechsels von Tieren verschiedener Größe mit ihrer relativen Oberflächenentwicklung[3]):

I.

Sauerstoffkonsum verschiedener Tiere, nach dem Körpergewicht der Tiere absteigend geordnet.

Tierart	Gewicht in *kg*	Pro 1 *kg* und 1 Stunde Sauerstoff in Gramm aufgenommen
Männliches Kalb . . .	115	0·481
„ „ . . .	115	0·428
Schaf	70	0·464
„	66	0·490
Hammel	65	0·400
Puter	6·2	0·702
Hund	5·59	0·902
Gans	4·60	0·677
Kaninchen	3·58	0·763
„	3·43	0·735
Murmeltier	1·55	1·198
Huhn	1·51	0·846
Enterich	1·22	1·382
Kreuzschnabel . . .	0·028	10·974
Grünfink	0·025	13·000
„	0·025	9·742
Sperling	0·022	9·595

[1]) Vgl. *Max Rubner:* Über den Einfluß der Körpergröße auf Stoff- und Kraftwechsel. Zeitschr. f. Biol. **19**. 535. 1883. — Vgl. auch *Slowtzoff:* Über die Beziehungen zwischen Körpergröße und Stoffverbrauch der Hunde bei Ruhe und Arbeit. *Pflügers* Archiv. **95**. 158. 1903 und *Karl Oppenheimer:* Über das Verhältnis des Nahrungsbedarfes zu Körpergewicht und Körperoberfläche bei Säuglingen. Zeitschr. f. Biol. **42**. 1901.

[2]) *Max Rubner:* Über den Einfluß der Körpergröße auf Stoff- und Kraftwechsel. Zeitschr. f. Biol. **19**. S. 536. 1883.

[3]) *Max Rubner:* Zeitschr. f. Biol. l. c. **19**. S. 549. 1883.

II.

Vergleichung des Kraftwechsels von Tieren (Hunden) verschiedener Größe mit ihrer relativen Oberflächenentwicklung.

Nr.	Gewicht in *kg*	Oberfläche in cm^2	Pro 1 *kg* Gewicht Oberfläche in cm^2	Pro 1 *kg* und 24 Stunden Kalorien bei 15° C	Pro 1 cm^2 Oberfläche Kalorien
I.	31·20	10·750	344	35·68	1036
II.	24·00	8·805	366	40·91	1112
III.	19·80	7·500	379	45·87	1207
IV.	18·20	7·622	421	46·20	1097
V.	9·61	5·286	550	65·16	1183
VI.	6·50	3·724	573	66·07	1153
VII.	3·19	2·423	726	88·07	1212

Die größere Körperoberfläche macht sich auch geltend, wenn wir den Stoffwechsel junger und alter Individuen derselben Spezies einander gegenüberstellen. Sie allein erklärt jedoch den bedeutend lebhafteren Stoffwechsel des jungen Individuums keineswegs. Es läßt sich das dadurch feststellen, daß man den Stoffwechsel nicht in Beziehung zur gesamten Körperoberfläche bringt, sondern zur Einheit derselben. Vergleicht man z. B. den Stoffwechsel verschieden großer erwachsener Hunde in der Weise, daß man ihn pro Quadratmeter Körperfläche berechnet, so wird man ihn für alle Hunde in engen Grenzen gleich finden. Dies ist nicht der Fall, wenn man die ebenso berechneten Werte von jugendlichen und älteren Individuen vergleicht. Hier bleibt der Stoffwechsel auch pro Quadratmeter Oberfläche bei ersteren gegenüber den letzteren ein größerer.

Beim Säugling ist der Stoffwechsel pro Kilogramm Körpergewicht ebenfalls viel bedeutender als beim Erwachsenen, dagegen pro Quadratmeter Körperoberfläche kleiner als bei etwas älteren Kindern. Es ist diese Erscheinung nicht auffallend. Der Säugling leistet im allgemeinen sehr wenig Muskelarbeit. Er schläft meistens, und deshalb ist der Stoffverbrauch ein noch nicht so umfangreicher, wie in späteren Perioden.

Sehr herabgesetzt ist der Stoffwechsel im Greisenalter, und zwar bleibt der Stoffumsatz auch dann ein geringer, wenn man ihn pro Quadratmeter Körperoberfläche berechnet und den so gefundenen Wert mit dem entsprechenden eines im mittleren Lebensalter stehenden Individuums vergleicht. Die Kohlensäureabgabe beträgt bei Männern im Alter von 22—56 Jahren pro Quadratmeter Oberfläche und Stunde etwa 11·2 *g*, bei Greisen von 70—77 Jahren dagegen nur 9·2 *g*, bei weiblichen Individuen betragen dieselben Werte für ein Alter von 17—40 Jahren 11·75 *g* und von 71—86 Jahren 9·79 *g*.[1])

[1]) *Magnus-Levy* und *E. Falk:* Der Lungengaswechsel des Menschen in verschiedenen Altersstufen. Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1899. Suppl. 314.

Der Umstand, daß der Stoffwechsel in den verschiedenen Perioden des Lebens ein verschieden intensiver ist, ist nicht auffallend. Wir dürfen bei der Betrachtung des gesamten Stoffwechsels nicht außer acht lassen, daß er sich aus dem Stoffumsatz zahlloser Einzelwesen, der Zellen, zusammensetzt. Daß in jugendlichen, wachsenden Geweben die Stoffumsetzungen viel lebhaftere sein werden, als in denen des Erwachsenen, darf wohl als sicher angenommen werden. Wir wissen auch aus zahlreichen Beobachtungen, daß der Organismus sich an bestimmte Funktionen bald gewöhnt und oft an ihn zum ersten Male herantretende Anforderungen zunächst mit einem großen Energieaufwand erfüllt, um sie bald in zweckmäßigerer und mit weniger Energieverbrauch einhergehender Weise zu vollführen. Es ist wohl denkbar, daß beim wachsenden Individuum die Zellen allmählich immer ökonomischer arbeiten lernen. Einstweilen sind wir außerstande, den Stoffwechsel der Einzelzelle, d. h. im engeren Sinne den Stoffumsatz des Protoplasmas genauer festzustellen. Mehr instinktiv als auf Grund exakter Forschung drängt sich uns der Gedanke auf, daß die Zellen der Einzelindividuen unter sich oft nicht gleichwertig sind. Diese Vermutung gewinnt Gestalt, wenn wir uns an die zahlreichen Fälle der Pathologie erinnern, deren Ätiologie mit dem Begriff der Disposition umschrieben wird. Nun kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die verschiedensten Stoffwechselerkrankungen — Diabetes, Gicht, Rachitis usw. — in letzter Linie auf Störungen des Zellstoffwechsels zurückgeführt werden müssen. Diese können einen engeren oder weiteren Zellkomplex umfassen und die ganze Zellarbeit eines Individuums als eine minderwertige erscheinen lassen, ohne daß wir jedoch vorläufig imstande sind, den Stoffwechsel irgend eines „geschwächten" oder „schwachen" Individuums irgendwie in genügend exakter Weise zum Ausdruck zu bringen. Solange an der Zellgrenze das Bekannte aufhört und das Unbekannte anfängt, dürfen wir nicht erwarten, einen exakten Einblick in die Physiologie und Pathologie der Zelle zu erhalten. Müssen wir somit mit voller Schärfe hervorheben, daß vorläufig die Bezeichnung einer pathologischen Abartung einer Zellfunktion oder des gesamten Stoffwechsels einzelner Zellen nur einen Begriff für unser heutiges Wissen darstellt, so darf andrerseits die Bedeutung des Zelllebens, des Stoffwechsels der Zelle und ihrer Funktionen, unter der Betrachtung des gesamten Stoffwechsels des Körpers nicht notleiden.

Interessante Einblicke in den Ablauf des gesamten Stoffwechsels hat uns sein Studium unter bestimmten Bedingungen gebracht. Vor allem ist der Stoffwechsel bei völliger Entziehung der Nahrung geprüft worden. Unter diesen Umständen lebt der tierische Organismus zunächst von seinen Vorräten, und schließlich zehrt er von seinen eigenen Geweben. Die Dauer und der ganze Verlauf des Hungerstoffwechsels ist in erster Linie an den Körperzustand beim Beginne des Hungerns gebunden. Sobald ein bestimmter Bruchteil der Körpersubstanz verbraucht ist, tritt der Tod ein. Von Einfluß auf die Dauer der Hungerperiode wird natürlich auch

die Lebhaftigkeit des Stoffumsatzes sein. Nach dem oben Besprochenen müssen wir a priori erwarten, daß jugendliche Individuen der Nahrungsentziehung rascher erliegen als ältere. Ebenso ertragen Tiere, welche überhaupt einen sehr langsamen Stoffwechsel haben, wie die Kaltblüter, das Hungern länger als die Warmblüter. Hunde können ohne jede Nahrungszufuhr bis 6 Wochen leben, Vögel im allgemeinen 5—20 Tage, Fische und Schlangen $^1/_2$—1 Jahr. Auch beim Menschen sind lange Hungerperioden beobachtet worden.[1])

Die erste auffällige Erscheinung bei völliger Nahrungsentziehung ist der Verlust an Körpergewicht, dem in relativ recht kurzer Zeit eine Abnahme der Körperkraft folgt. Hunde, die hungern, verhalten sich bald ganz ruhig. Sie schlafen viel und verfallen gegen das Ende der Hungerperiode in einen soporösen Zustand. Der gesamte Stoffwechsel der Tiere nimmt mit dem Verlust an Körpergewicht ab. Berechnet man den Stoffumsatz jedoch auf ein Kilogramm Körpergewicht, dann findet man, daß er gegenüber dem des ernährten Tieres nur wenig verändert ist. In kurzer Zeit stellt sich das Hungertier auf ein bestimmtes Stoffwechselminimum ein, das sehr lange konstant beibehalten wird. Zunächst zehrt der Organismus an seinen Vorräten an Kohlehydraten und an Fett. Erstere sind rasch aufgebraucht. Ununterbrochen wird vom Beginn der Hungerperiode an Eiweiß zersetzt. Die Menge des Körpereiweiß, die der hungernde Organismus zur Bestreitung des Stoffwechsels zusetzen muß, hängt in erster Linie von dem Gehalt des Körpers an stickstofffreien Stoffen ab. Kann er solche in großer Menge verbrennen, dann wird Körpereiweiß vor der Zersetzung geschützt. Am ersten Hungertage ist in den meisten Fällen eine besonders hohe Stickstoffausscheidung beobachtet worden, und zwar besonders dann, wenn diesem eine an Eiweiß reiche Ernährung vorausging. Man hat das Ansteigen der Stickstoffausscheidung, welches in einzelnen Fällen, so bei Kaninchen, am dritten und sogar noch am fünften Tage nach dem Beginne des Hungerns eintritt, darauf zurückgeführt, daß in diesem Zeitpunkt die dem Körper zur Verfügung stehenden Kohlehydrate aufgebraucht seien, und deshalb ein eiweißsparender Faktor in Wegfall komme.[2]) Es scheint übrigens, daß diese Steigerung des Eiweißumsatzes durchaus keine konstante Erscheinung ist und offenbar auch von der Tierspezies abhängt.

---

[1]) *L. Luciani:* Das Hungern. Studien und Experimente am Menschen. Voss. Hamburg-Leipzig. 1890. — *J. E. Johannson, E. Lundgren, Klas Sondén* und *Robert Tigerstedt:* Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels beim hungernden Menschen. Skand. Arch. f. Physiol. **7**. 29. 1896. — *C. Lehmann, Fr. Müller, I. Munk, H. Senator, N. Zuntz:* Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. *Virchows* Archiv. **131**. Suppl. 1. 1893. — *R. Tigerstedt:* Das Minimum des Stoffwechsels beim Menschen. Nordisk Medic. Arch. Nr. 37. 1897. — Vgl. auch *C. Voit:* Über die Größe des Energiebedarfes der Tiere im Hungerzustande. Zeitschr. f. Biol. **41**. 113. 1901. — Vgl. bezügl. weiterer Literatur: *Siegfried Weber:* Über Hungerstoffwechsel. Ergebnisse der Physiol. (Asher & Spiro.) Jg. I. 1. Abt. S. 702. 1902.

[2]) *R. May:* Der Stoffwechsel im Fieber. Experimentelle Untersuchung. Zeitschr. f. Biol. **30**. 1. 1894.

Gerade bei Kaninchen ist es außerordentlich schwer, den Tag zu bestimmen, an dem die Hungerperiode nun wirklich einsetzt. Diese Tiere besitzen in ihrem außerordentlich voluminösen Darm und speziell im Coecum stets große Massen von nur zum Teil verwerteten Nahrungsstoffen, von denen sie gewiß noch einige Zeit leben können. Bei Hunden beobachtet man im allgemeinen eine gleichmäßige, langsam abnehmende Stickstoffausscheidung.[1]) Der Einfluß von der Hungerperiode vorausgehender eiweißreicher Nahrung auf die Stickstoffauscheidung des ersten Hungertages bei diesen hat *Voit*[2]) in den folgenden drei Versuchen nachgewiesen. Er bestimmte den pro Tag ausgeschiedenen Harnstoff. Der Versuchshund erhielt beim ersten Versuche vor dem Beginne der Hungerperiode täglich 2500 *g* Fleisch, beim zweiten Versuch 1500 *g* und beim dritten eine gemischte an Eiweiß arme Kost.

Harnstoffausscheidung in Gramm in 24 Stunden:

	Versuch I	Versuch II	Versuch III
1. Hungertag	60·1	26·5	13·8
2. „	24·9	18·6	11·5
3. „	19·1	15·7	10·2
4. „	17·3	14·9	12·2
5. „	12·2	14·8	12·1
6. „	13·3	12·8	12·6
7. „	12·5	12·9	11·3
8. „	10·1	12·1	10·7

Einen Überblick über die Stickstoffausscheidung beim Menschen bei einem fünftägigen Hungerversuch geben die folgenden von *Tigerstedt*[3]) mitgeteilten Zahlen:

	Körpergewicht in Kilogramm	Stickstoff	Zersetzt in Gramm			Gesamtumsatz in Kalorien	Gesamtumsatz pro Kilogramm Körpergewicht in Kalorien
			Fett	Kohlehydrate	Alkohol		
Letzter Eßtag	67·8	23·41	87	267	28	2705	39·9
1. Hungertag	67·0	12·17	206	—	—	2220	33·2
2. „	65·7	12·85	192	—	—	2102	32·0
3. „	64·9	13·61	181	—	—	2024	31·2
4. „	64·0	13·69	178	—	—	1992	31·1
5. „	63·1	11·47	181	—	—	1970	31·2
1. Eßtag	64·0	25·44	64	250	22	2437	38·1
2. „	65·6	18·07	72	248	37	2410	36·8

[1]) *M. Kumagawa* und *R. Miura:* Zur Frage der Zuckerbildung aus Fett im Tierkörper. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1898**. 431.

[2]) *Voit: Hermanns* Handbuch. **6**. 1. S. 89. 1881.

[3]) *Robert Tigerstedt:* Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 3. Aufl. Bd. I. S. 111. S. Hirzel. Leipzig 1905.

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß der hungernde Mensch sich sehr rasch auf einen bestimmten Minimalverbrauch einstellt.

Im weiteren Verlauf der Hungerperiode lebt der Organismus ausschließlich auf Kosten seines Eiweiß und seiner Fettvorräte. Die Kohlehydrate sind rasch aufgebraucht und kommen besonders in der späteren Zeit neben dem Fett fast gar nicht mehr in Betracht. Der hungernde Organismus geht mit seinem Eiweiß recht sparsam um. Von den Gesamtkalorien, die er verbraucht, fallen 84—90% auf den Fettumsatz und nur etwa 10 bis 16% auf Eiweiß. Dies gilt natürlich nur für fettreiche Tiere. Auch bei diesen wird nach einiger Zeit der Fettvorrat aufgebraucht und der Organismus genötigt sein, den größten Teil seines Kalorienbedürfnisses auf Kosten der Eiweißsubstanzen zu decken. Man beobachtet in diesem Zeitpunkte einen raschen Anstieg der Stickstoffausscheidung im Harn. Er ist bereits von *Voit*[1]) beobachtet und seither viel diskutiert worden. Tatsächlich sind die Versuchstiere im Moment des Eintrittes der prämortalen vermehrten Stickstoffausscheidung nicht fettfrei. Man kann oft noch ganz beträchtliche Fettmengen nachweisen. Aus diesem Umstande hat man geschlossen, daß die vermehrte Eiweißzersetzung nicht unmittelbar auf die völlige Aufzehrung der Fettvorräte zurückzuführen sei, sondern andere Ursachen haben müsse. *F. N. Schulz*[2]) nimmt an, daß die prämortal gesteigerte Eiweißzersetzung auf den Untergang zahlreicher Zellen zurückzuführen ist. Es ist in der Tat denkbar, daß die Zellen, deren Leistungsfähigkeit beim Hunger auf das äußerste angestrengt wird und die unter sorgfältiger Erhaltung ihres notwendigsten Bestandes fortwährend Material zur Bestreitung des gesamten Stoffwechsels abgeben müssen, zuletzt versagen. Sie geben stets und empfangen von außen nichts. Die prämortale Steigerung der Stickstoffausscheidung kann durch Zufuhr von Rohrzucker bei Kaninchen verhindert werden. *Kaufmann*[3]) fütterte hungernde Kaninchen täglich mit 25—30 *g* Rohrzucker. Sie starben am 18. bzw. 19. Hungertage, ohne daß die genannte Erscheinung eintrat. Dieser Versuch ermöglicht keine einwandfreie Entscheidung der Frage nach der Ursache der gegen Ende der Hungerperiode auftretenden Steigerung des Eiweißumsatzes. Es ist denkbar, daß die Zufuhr des Rohrzuckers das Zugrundegehen der Zellen verhindert. Andrerseits spart das zugeführte Kohlehydrat natürlich Eiweiß. Aus diesem Grunde kann die bei totalem Hunger eintretende prämortale Steigerung der Stickstoffausscheidung ausbleiben. Übrigens darf nicht

---

[1]) *E. Voit:* Über die Größe des Energiebedarfes der Tiere im Hungerzustande. Zeitschr. f. Biol. **41**. 113. 1901. — Die Bedeutung des Körperfettes für die Eiweißzersetzung des hungernden Tieres. Ebenda. **41**. 502. 1901. — Über die Ursache der Zunahme der Eiweißzersetzung während des Hungers. Ebenda. **41**. 550. 1901.

[2]) *F. N. Schulz:* Über die Ursache der Zunahme der Eiweißzersetzung während des Hungers. Zeitschr. f. Biol. **41**. 368. 1901 und: Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels bei unzureichender Ernährung. *Pflügers* Arch. **76**. 379. 1899.

[3]) *M. Kaufmann:* Über die Ursache der Zunahme der Eiweißzersetzung während des Hungers. Zeitschr. f. Biol. **41**. 75. 1901.

außer acht gelassen werden, daß, wie schon betont worden ist[1]), ohne Zweifel das Fett als Lösungsmittel für viele Stoffe eine große Rolle spielt und gewiß nicht allein als Reservematerial in Funktion tritt. Gerade bei den umfangreichen Stofftransporten von einer Zelle zur andern dürfte dem Fettgehalt der Gewebe eine große Rolle zukommen. Ist er auf ein Minimum herabgesunken, so wird der Stoffaustausch gewiß notleiden und damit der ganze Stoffwechsel. Auch dürfen wir nicht vergessen, daß offenbar das Fett als solches, wie es in den Fettzellen abgelagert liegt, vom Körper nicht verbrannt werden kann. Es muß zunächst aus der Zelle herausgeschafft werden. Sehr wahrscheinlich unterliegt es hierbei einer Spaltung in Glyzerin und Fettsäuren. In letzter Linie wird auch hierfür die Zellarbeit herangezogen, denn nur die Zelle liefert die Fermente. Daß unter den großen Entbehrungen, mit denen die Zellen arbeiten, schließlich auch die Fermentbildung leiden muß, ist ganz klar. Man könnte a priori auch denken, daß das Oxydationsvermögen des hungernden Organismus bedeutend herabgesetzt ist. Das ist nun nicht der Fall, wenigstens gilt es nicht für die gesamten Oxydationsprozesse. *M. Nencki* und *N. Sieber*[2]) gaben einem Kaninchen von 2·517 *kg* Körpergewicht 1·0 *g* Benzol subkutan. Es konnten im Harn 0·307 *g* Phenol nachgewiesen werden. Nun hungerte das Versuchstier drei Tage. Es wog am dritten Tage 2·425 *kg*. An diesem erhielt es wiederum 1·0 *g* Benzol subkutan und schied nun 0·334 *g* Phenol aus. Beim Hunde fiel der Versuch in demselben Sinne aus. Andrerseits deutet die Beobachtung, daß im Hunger die Menge des neutralen Schwefels gegenüber dem oxydierten zunimmt, auf eine Verminderung der Oxydationsfähigkeit des hungernden Organismus. Bestimmte Schlüsse nach dieser Richtung dürfen wir vorläufig nach den vorliegenden Versuchen nicht ziehen. Es ist wohl möglich, daß das Oxydationsvermögen nur nach bestimmter Richtung herabgesetzt ist. Andrerseits haben wir bei der Besprechung der tierischen Oxydation auf die Wichtigkeit der vorbereitenden Spaltung einer Verbindung für deren totale Verbrennung hingewiesen.[3])

Wird die Nahrungsentziehung abgebrochen und dem Organismus wieder Nahrung zugeführt, so erholt er sich sehr rasch. Er ersetzt zunächst seine Körperverluste und sucht sich auf seinen früheren Bestand zu bringen.

Es ist nun von hohem Interesse, daß der tierische Organismus während des Hungers sein Körpermaterial in sehr verschiedenem Grade angreift. A priori sollte man erwarten, daß diejenigen Organe die größte Einbuße erleiden, welche am meisten in Anspruch genommen werden. Das ist nun nicht der Fall. Im Gegenteil, es findet zu diesen am meisten in Anspruch genommenen Organen offenbar von den für die Er-

---

[1]) Vgl. Vorlesung VI, Seite 121.

[2]) *M. Nencki* und *N. Sieber:* Über eine neue Methode, die physiologische Oxydation zu messen und über den Einfluß der Gifte und Krankheiten auf dieselbe. *Pflügers* Arch. **31**. 319. 1883.

[3]) Vgl. Vorlesung XIX, S. 483ff.

haltung des Lebens weniger wichtigen Organen ein lebhafter Stofftransport statt. Wir sind einem solchen in sehr umfangreichem Maße bei der Betrachtung der Lebensweise und des Entwicklungsganges des Lachses begegnet[1]) und haben damals schon die Frage aufgeworfen, ob wir nicht auch beim Hungertier umfangreiche Synthesen aus dem Abbaumaterial der weniger wichtigen Zellen annehmen müssen. Wir können uns vorstellen, daß z. B. das Herz, dessen Funktionstüchtigkeit für die Erhaltung des Lebens von größter Bedeutung ist, sein Zellmaterial unverändert beibehält und sein Betriebsmaterial von anderen Geweben bezieht. Andrerseits ist es auch möglich, daß die Muskelzellen des Herzens fortwährend ab- und aufgebaut werden. Wir haben vorläufig noch gar keinen Einblick in die Lebensdauer einer Zelle und können gar nicht beurteilen, ob sie von länger dauerndem Bestande ist, oder aber, ob sie sich dauernd erneuert und dauernd assimiliert und Stoffe abgibt. Ist letzteres der Fall, dann müssen sich offenbar in den Geweben des hungernden Tieres ganz gewaltige Umsetzungen vollziehen.

Voit[2]) gibt folgende Gewichtsverluste des Körpers während des Hungers an. Die Zahlen beziehen sich auf Versuche an Tauben und an einem Kater. Sie geben den Gewichtsverlust in Prozenten des ursprünglichen Organgewichtes.

	Tauben	Kater		Tauben	Kater
	Prozente			Prozente	
Fett	93	97	Hoden	—	40
Milz	71	67	Haut	33	21
Pankreas . . .	64	17	Nieren	32	26
Leber	52	54	Lungen	22	18
Herz	45	3	Knochen . . .	17	14
Gedärme . . .	42	18	Nervensystem . .	2	3
Muskeln . . .	42	31			

Man sieht aus dieser Zusammenstellung, daß die Organe, die fortwährend in Tätigkeit sich befinden, wie das Herz, die Lungen, die Nieren und das Nervensystem, bedeutend weniger an Gewicht abnehmen als die übrigen Organe. *E. Voit* hat den Einfluß der Tätigkeit der Organe auf die Erhaltung ihres Bestandes noch dadurch bewiesen, daß er Tauben mit kalkarmer, im übrigen genügender Nahrung fütterte. Bei der Sektion zeigte es sich, daß diejenigen Knochen, welche fortwährend gebraucht worden waren, viel weniger an Kalk eingebüßt hatten, als z. B. das Brustbein und der Schädel. Diese beiden waren ganz porös geworden. Offenbar hatten die ersteren Knochen auf Kosten der letzteren ihren Bestand möglichst auf der Höhe erhalten. Von besonderem Interesse ist in dieser Hinsicht

---

[1]) Vgl. Vorlesung XVI, S. 378.

[2]) Handbuch der Physiologie des Gesamtstoffwechsels und der Fortpflanzung. I. Teil. Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung von *C. v. Voit*. Bd. 6. S. 96 u. 97. Leipzig. Vogel. 1881.

auch die Beobachtung von *E. Pflüger* an Hunden, denen er die Pankreasdrüse exstirpiert hatte. Er fand, wie schon früher erwähnt worden ist[1]), daß bei diesen Tieren die Leber nicht an Gewicht verliert, sondern eher zunimmt. Offenbar spielt bei ihnen die Leber als Umwandlungsstätte von Eiweiß resp. Fett in Zucker eine bedeutungsvolle Rolle.[2])

An dem Gewichtsverlust der Organe nehmen wohl alle Stoffe teil. Fortwährend wird von dem Hungertier Wasser abgegeben, und zwar auch dann, wenn ihm keines zugeführt wird. Wasser wird ja fortwährend bei der Verbrennung von Fett und Eiweiß gebildet. Auch Mineralstoffe werden beständig ausgeschieden. Der Organismus hält seine Funktionen möglichst lange aufrecht, auch selbst die, welche er, soweit unsere Kenntnisse reichen, entbehren könnte. So nimmt allerdings die Sekretion der Galle während der Hungerzeit ab, sie bleibt aber sehr lange bestehen. Auch die Milchsekretion dauert lange an. Hingegen hört, wie die Untersuchung des Mageninhaltes des Hungerkünstlers Succi zeigte, die Magensekretion auf.

Ein sehr wichtiges Ergebnis dieser Hungerversuche ist, daß der tierische Organismus unter allen Umständen Stickstoff ausscheidet. Allerdings kann die Menge des zersetzten Eiweiß eine minimale werden, ganz hört der Eiweißverbrauch nie auf. Das Eiweiß nimmt, wie wir schon bei der Besprechung des Gesetzes der Isodynamie[3]) betont haben, eine Sonderstellung unter den organischen Nahrungsstoffen ein. Es kann durch keinen anderen Nahrungsstoff ersetzt werden. Es gelingt, einen Hund mit Eiweiß allein zu ernähren und sogar den Körperbestand zu vermehren. Niemals ist dies der Fall, wenn der gesamte Kalorienbedarf durch stickstofffreie Stoffe gedeckt wird. Auch dann gelingt es nicht, das Versuchstier vor Gewichtsverlust zu schützen, wenn Fett und Kohlehydrate in weit größeren Mengen verabreicht werden, als der Kalorienmenge entspricht, mit der das Versuchstier vorher mit Eiweiß seinen Stoffwechsel in ein bestimmtes Gleichgewicht eingestellt hatte. Sobald das Eiweiß in der Nahrung fehlt, beginnt der Hungerstoffwechsel, d. h. es wird Körpereiweiß zersetzt. Das Tier lebt zwar einige Tage länger als bei absolutem Hunger, es geht aber schließlich an Eiweißhunger zugrunde. Die Eiweißzersetzung zeigt bei verschieden großer Zufuhr von Eiweiß in der Nahrung ein recht eigentümliches Verhalten. Je mehr Eiweiß dem Organismus zugeführt wird, um so mehr zersetzt er. Es gelingt aller-

---

[1]) Vgl. Vorlesung V, S. 91.

[2]) Übrigens sind die Beobachtungen über die Beteiligung der einzelnen Organe und vor allem ihrer Bestandteile am Gewichtsverlust sehr ungenügend und unzureichend. Wir haben uns in der gegebenen Darstellung an die allgemein angenommenen Verhältnisse gehalten, möchten aber ausdrücklich betonen, daß wir einem wenig sorgfältig durchgearbeiteten Gebiete gegenüberstehen. Es ist nicht daran zu zweifeln, daß sorgfältige Untersuchungen der Verluste der einzelnen Organe an einzelnen Bestandteilen, die sich natürlich auf große Durchschnittswerte beziehen müssen, uns ganz neue Gesichtspunkte über den intermediären Stoffwechsel und vor allem auch über die Beziehungen der einzelnen Organe zueinander anbahnen werden. Die bekannten Versuche *Mieschers* bilden den ersten Anfang derartiger Betrachtungen.

[3]) Vgl. Vorlesung XV, S. 364.

dings, durch eine sehr beträchtliche Steigerung der Eiweißzufuhr Eiweißansatz zu bewirken. Dieser Eiweißansatz hält jedoch unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht lange an. Die Körperzellen haben offenbar das Bestreben, sich auf einem ganz bestimmten Bestande zu erhalten. Man kann ein Versuchstier mit verschiedenen Eiweißmengen in das sog. Stickstoffgleichgewicht bringen. In diesem scheidet das Versuchsobjekt ziemlich genau soviel Stickstoff aus, wie es einnimmt. Diese Verhältnisse treten besonders klar zutage, wenn nicht die Stickstoffausscheidung an einzelnen Tagen zum Vergleich herangezogen wird, sondern diese in Perioden von mehreren Tagen mit dem eingenommenen Stickstoff verglichen wird.

Der Umstand, daß eine Steigerung der Eiweißzufuhr auch eine solche des Gesamtstoffwechsels zur Folge hat, schien einen Einblick in die sehr wichtige Frage zu geben, ob bei den im Organismus sich vollziehenden Umsetzungen und Verbrennungsprozessen das Zellmaterial, das Protoplasma, sich direkt beteiligt oder aber, ob man scharf zwischen Nahrungsstoffen und Zellbausteinen zu unterscheiden hat. In dieser Frage berühren sich die wichtigsten Probleme des gesamten Stoffwechsels. Es wird fast allgemein angenommen, daß bei den tierischen Verbrennungen in erster Linie das Nahrungseiweiß, das auch als zirkulierendes Eiweiß bezeichnet worden ist, zugrunde geht und das „lebendige“ Protoplasma nur bei Eiweißmangel im allgemeinen zur Bestreitung der Ausgaben mit herangezogen wird. Es scheinen mancherlei Beobachtungen für eine solche Annahme zu sprechen. Auffallend ist vor allem, wie leicht und rasch das zugeführte Eiweiß zersetzt wird. In wenigen Stunden erscheint der ganze Nahrungsstickstoff im Harne wieder. Kaum ist er resorbiert, so beginnt auch schon seine Ausscheidung. Wenn auch die gleichzeitige Zufuhr von Fett und Kohlehydraten die Eiweißzersetzung etwas vermindert, so verläuft diese doch im ganzen ganz ähnlich wie bei reiner Fleischnahrung. Für die gegebene Auffassung ist auch die Tatsache ins Feld geführt worden, daß die Eiweißzersetzung in weiten Grenzen vom Eiweißbestand des Körpers unabhängig ist. Die Annahme, daß die Zellen der Gewebe des erwachsenen tierischen Organismus im ganzen stabil sind und im Wesentlichen mit Hilfe der ihnen durch die Nahrung zugeführten Spannkräfte arbeiten, hat etwas sehr Bestechendes. Die Zelle entnimmt dem Blut resp. der Gewebsflüssigkeit die Stoffe, deren sie zur Ausführung ihrer Funktionen bedarf. Sie selbst erhält ihren Bestand aufrecht. Daß ab und zu die eine oder andere Zelle ihr Baumaterial erneuert und sich unter Umständen ganz neu aufbaut, kommt im Gesamtstoffwechsel wohl kaum zum Ausdruck.

Dieser sehr einfachen Vorstellung des gesamten Stoffwechsels stehen bei näherer Betrachtung viele Tatsachen gegenüber, welche ohne weiteres mit der gemachten Annahme nicht in Einklang gebracht werden können. Es ist, wie wir schon wiederholt erwähnt haben, besonders in den letzten Jahren klar erkannt worden[1]), daß die Verdauung der Nahrungsstoffe

[1]) *Emil Abderhalden:* Die Bedeutung der Verdauung der Eiweißkörper für deren Assimilation. Zentralblatt für Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten. Jg. 5. S. 647. 1904.

nicht allein den Zweck hat, diese der Resorption zugänglich zu machen. Unzweifelhaft steht das Bestreben, die den verschiedensten Quellen entstammenden Produkte in die den gesamten Körper aufbauenden Stoffe umzuprägen, im Vordergrund. Die Nahrungsstoffe werden im Darmkanal unter der Einwirkung der Fermente nicht nur resorptionsfähig, sondern in allererster Linie assimilationsfähig gemacht. Die Stärke, das Pflanzenglykogen, wird bis zu den Traubenzuckermolekülen abgebaut und zum großen Teil zu tierischem Glykogen wieder aufgebaut. Wir wissen vorläufig nicht, wieviel resorbierter Traubenzucker in dieses übergeht, und wissen auch nicht, ob im ganzen Tierreich ein einheitliches Glykogen existiert, oder ob nicht vielmehr sogar die verschiedenen Zellarten einer und derselben Tierspezies verschiedene Glykogenarten aufbauen. Hier können wir nicht exakt entscheiden, ob die Vorbereitung zur Assimilation wirklich von so hoher Bedeutung ist und hier nicht der Zweck, die Kohlehydrate resorptionsfähig zu machen, die Verdauung beherrscht. Ganz gleich liegt die Frage bei den Fetten. Ja, hier könnte man sogar den Eindruck gewinnen, als ob Nahrungsstoffe unverändert zur Ablagerung gelangten. Gespalten wird das Fett ja unter der Einwirkung der Verdauungssäfte auch. Es entstehen Fettsäuren und Glyzerin, welche sich jedoch in der Darmwand selbst wieder zu Fett vereinigen. Es ist gelungen, im tierischen Organismus fremdes Fett zur Ablagerung zu bringen. Wir haben bereits eingehend[1]) erörtert, daß ohne allen Zweifel die Fettdepots im gesamten Haushalt des Organismus eine Sonderstellung einnehmen. Es ist fraglich, ob der tierische Organismus auch ihm fremde Fettsubstanzen zu den physiologischen Funktionen im Zellstoffwechsel selbst verwendet. Immerhin kommen wir vorläufig auch beim Fett mit der Vorstellung aus, daß die Verdauung es ausschließlich zur Resorption vorbereitet. Allerdings muß hervorgehoben werden, daß die Fettdepots verschiedener Tiere unter normalen Umständen nach ihrer Zusammensetzung durchaus nicht gleichwertig sind. Wie weit die vorhandenen Unterschiede von der Verschiedenheit der Nahrung abhängig sind, ist noch eine offene Frage. Im allgemeinen darf man wohl annehmen, daß auch das in den Depots enthaltene Fett eine für jedes Tier spezifische Zusammensetzung zeigt, falls dem tierischen Organismus durch die ausschließliche Zufuhr einer bestimmten Fettart die Möglichkeit, durch Umsetzungen und Auswahl das ihm passende Fett zu bilden, nicht benommen ist.

Es ist auf alle Fälle sehr beachtenswert, mit welcher Leichtigkeit und Raschheit der tierische Organismus die Fettsubstanzen und die komplizierteren Kohlehydrate im Darmkanale unter der Mitwirkung von Fermenten in die einfachen Komponenten zerlegt, um sie ebenso rasch wieder aufzubauen und schließlich im Momente ihres Gebrauches die gebildeten Produkte wieder abzutragen. Noch viel auffallender werden diese schon recht komplizierten Prozesse, wenn wir, wie es bereits geschehen ist[2]), das

[1]) Vgl. Vorlesung VI, S. 119.

[2]) Vgl. Vorlesung XI, S. 241.

Verhalten der Eiweißsubstanzen im tierischen Organismus verfolgen. Wir sehen im Darmkanal einen weitgehenden Abbauprozeß sich vollziehen. Nun sind die Eiweißkörper in bezug auf ihre Aminosäuren offenbar recht ähnlich zusammengesetzt. Wir finden stets mit wenig Ausnahmen dieselben Bausteine. Nur in den Mengenverhältnissen der einzelnen Aminosäuren finden sich ganz beträchtliche Unterschiede. Trotz dieser Differenzen sind die Serumeiweißkörper, soweit unsere Kenntnisse reichen, gleich zusammengesetzt, gleichgültig, ob das zugeführte Eiweiß der Nahrung in seiner Zusammensetzung den Serumeiweißkörpern nahe steht oder nicht.[1]) Sind auch die Untersuchungen nach dieser Richtung noch in den ersten Anfängen, so weisen doch verschiedene Beobachtungen darauf hin, daß das Nahrungseiweiß, bevor es in die Blutbahn resp. in den großen Kreislauf eintritt, und bevor es zu den Geweben gelangt, so transformiert wird, daß es seinen ursprünglichen Charakter verliert und den Körpereiweißstoffen, zunächst speziell den Serumeiweißkörpern, angepaßt wird. Es ist nicht Nahrungseiweiß, das im Blute und den Geweben zirkuliert, sondern Körpereiweiß.[2]) Es ist möglich, daß eine weitere Verfolgung der Eiweißumwandlung auf dem Wege der Resorption und Assimilation und namentlich ein exakterer Einblick in den Aufbau des Eiweißmoleküls die gesamten Umwandlungen als recht einfache erscheinen läßt. Vorläufig scheint es uns für die ganze Auffassung des Eiweißstoffwechsels geboten, die eben dargelegten Verhältnisse nicht zu vernachlässigen. Sie lassen die Eiweißzersetzung als eine nicht so einfache erscheinen. Sicher muß das Eiweiß, bevor es verbrannt wird, in den Geweben wiederum zu einfacheren Bausteinen abgebaut werden. Die große Frage ist nur die, weshalb der tierische Organismus das Nahrungseiweiß, das er doch so rasch verbrennt, zuerst seinem ganzen Aufbau anpaßt.

Uns scheint gerade in der Beantwortung dieser Frage, wie wir früher[3]) schon erwähnt haben, die Lösung des Rätsels des großen Eiweißbedarfs zu liegen. Gewiß vollzieht der tierische Organismus alle diese weitgehenden Umwandlungen in erster Linie deshalb, um die Nahrungsstoffe den Zellen in einer Form bieten zu können in der diese sie nutzbar zu machen vermögen. Wir müssen immer wieder daran erinnern, daß die Zellen in letzter Linie mit Fermenten arbeiten, und diese in äußerst feiner Weise auf bestimmt aufgebaute Verbindungen eingestellt sind. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Gewebszellen Stärke, Nahrungsfett und -eiweiß nicht abzubauen und zu verwerten vermögen. Der Darm arbeitet ihnen vor und liefert ihnen ganz spezifisch aufgebaute und zusammengesetzte Nahrungs-

---

[1]) *Emil Abderhalden* und *Franz Samuely:* Beitrag zur Frage nach der Assimilation des Nahrungseiweiß im tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 193. 1905.

[2]) Wir werden an anderer Stelle (vgl. Vorlesung XXIX) auf ein anderes wichtiges Hilfsmittel (Biologische Methode) zur Entscheidung der Frage, ob das Nahrungseiweiß direkt in die Blutbahn und die Gewebssäfte übertritt oder nicht, eingehen.

[3]) Vgl. Vorlesung XI, S. 241 ff.

stoffe. Auf diese stets sich gleich bleibenden Produkte sind die Gewebszellen ein- für allemal eingestellt. Ihr gesamter Aufbau entspricht ihnen. Mit dieser Vorstellung kommen wir wohl bei den Kohlehydraten und Fetten aus, denn diese können, wenigstens beim erwachsenen Individuum, unter bestimmten Bedingungen als reine Brennmaterialien betrachtet werden. Die Größe ihres Verbrauches erklärt sich ohne weiteres aus der Größe der vom Organismus umgesetzten Energie. Werden mehr Kohlehydrate oder Fettstoffe verabreicht, als der Organismus zur Zeit braucht, so setzt er beide an. Ganz anders verhält sich das Eiweiß. Es beherrscht den ganzen Stoffwechsel. Vermehrte Eiweißzufuhr steigert den gesamten Stoffumsatz! Weshalb ist überhaupt der Eiweißbedarf ein so großer? Mit der Einteilung in „zirkulierendes" Eiweiß, d. h. in Eiweiß, das als Brennmaterial zu betrachten ist, und in „organisiertes", d. h. am Zellaufbau beteiligtes Eiweiß, ist für das Verständnis der großen Mengen von Eiweiß[1]), die Tag für Tag zersetzt werden, nichts gewonnen. Tatsächlich liegt kein Beweis vor, daß diese Einteilung des Körpereiweiß in zwei scharf getrennte Gruppen eine Berechtigung hat. Wir möchten das gesamte Körpereiweiß vielmehr unter einem einheitlichen Gesichtspunkte auffassen und, wie wir schon früher auseinandergesetzt haben, den großen Eiweißbedarf des tierischen Organismus auf den Umstand zurückführen, daß bei der Adaptierung des Nahrungseiweiß an das Körpereiweiß eine mehr oder weniger große Zahl von Bausteinen als zur Synthese ungeeignet ausscheiden. Der Darm erhält ein Gemenge von Aminosäuren, aus denen er diejenigen herausnimmt, die ihm passen, und zwar in ganz bestimmten Mengenverhältnissen. Auch hier tritt das Gesetz des Minimums in sein Recht! Auch hier richtet sich die Verwendbarkeit der Bausteine im einzelnen nach den im Minimum vorhandenen. Diese Vorstellung gilt natürlich nur solange als zu Recht bestehend, als der einwandfreie Beweis aussteht, daß die tierischen Zellen unserer jetzigen Annahme entgegen in weiterem Umfange fähig sind, die einen Aminosäuren aus anderen zu bilden. Einstweilen machen unsere Kenntnisse über ihren Abbau in den Geweben solche Prozesse wenig wahrscheinlich. Nun besitzen die verschiedenartigsten Zellkomplexe ebenfalls wieder ihr bestimmtes Eiweiß — es sei z. B. an die Histone erinnert —, das wiederum von der Zelleiweißnahrung, den Serumeiweißkörpern, mehr oder weniger stark in seinem Aufbau abweicht. Auch hier wird abgebaut und wiederum wählt die Zelle aus den Bausteinen aus, dieser paßt ihr, jener ist unbrauchbar! So können wir uns vorstellen, daß der tierische Organismus bei einem an und für sich gar nicht umfangreichen, sicher beständig stattfindenden Zellumbau große Mengen von Eiweiß braucht. Er sichert sich durch die hohe Eiweißzufuhr unter allen Umständen eine genügende Menge von Bausteinen der verschiedensten Art. Die unbrauchbaren Aminosäuren werden sofort desamidiert und vielleicht die stickstofffreien Kohlenstoffketten weiter verwendet. Auch im Hungerstoffwechsel muß der Eiweißverbrauch

[1]) Vgl. *Emil Abderhalden:* Zur Frage des Eiweißbedarfes. Zentralbl. f. d. gesamte Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels. N. F. Jg. I. 1906.

ein auffallend hoher sein, denn auch hier wird nicht das den Gebrauchsstätten aus Organen von geringerer Bedeutung zugeführte Transporteiweiß direkt verwertet. Auch hier findet ein Abbau und eine Auswahl von Fall zu Fall statt.

Nun bleibt als auffallendes Phänomen nur noch die Tatsache, daß eine erhöhte Eiweißzufuhr den ganzen Stoffumsatz steigert, d. h. nicht nur den des Eiweiß allein! Vielleicht findet dieser Befund in dem Umstande seine Erklärung, daß der tierische Organismus offenbar keine Depots für überschüssiges Eiweiß besitzt. Es geht dies schon daraus hervor, daß es so schwer ist, Eiweiß unter normalen Ernährungsverhältnissen beim erwachsenen tierischen Organismus zum Ansatz zu bringen. Unter diesen Umständen ist es wohl denkbar, daß er die erhöhte Eiweißzufuhr mit einem gesteigerten Zellauf- und -umbau beantwortet, um die gebotenen Bausteine im ganzen Umfange ausnutzen zu können.

Wir möchten mit diesen Darlegungen nur hervorheben, welche Wichtigkeit der Aufrechterhaltung des ganz spezifischen Zellaufbaus jeder einzelnen Tierspezies und vielleicht jedes einzelnen Individuums zukommt. Bei diesem spielen vermöge des ungemeinen Formenreichtums ganz offenbar die Proteïne die wesentlichste Rolle. Die große Eiweißzufuhr garantiert dem tierischen Organismus seine Eigenart und die seiner Zellen und damit seinen ganzen Stoffwechsel!

Wir müssen an dieser Stelle nochmals hervorheben, daß der gesamte Eiweißstoffwechsel bis jetzt fast nur von einem Gesichtspunkte aus beleuchtet worden ist. Man hat die Schnelligkeit der Eiweißzersetzung identifiziert mit der Schnelligkeit der Stickstoffausfuhr. Wir besitzen jedoch keinen exakten Anhaltspunkt für die Annahme, daß die Stickstoffabspaltung aus dem Eiweiß resp. dessen Abbauprodukten nun wirklich auch das Signal für den totalen Zusammenbruch des ganzen Moleküls ist. Es verbleiben noch nach den zur Bildung des Harnstoffs abgegebenen Kohlenstoffatomen Kohlenstoffketten zurück, welche noch mancherlei Verwendung finden können. Es ist möglich, daß die Zellen das Eiweiß deshalb so bevorzugen, weil sie ihm alle Verbindungen entnehmen können, die sie brauchen. Es ist denkbar, daß die genannten Kohlenstoffketten Zucker liefern, und ebenso ist es möglich, daß Fett aus ihnen hervorgeht.

Es ist, wie die vorliegenden Erörterungen zeigen, nach unseren jetzigen Kenntnissen ganz unmöglich, eine auf exakter Forschung beruhende Erklärung des Eiweißstoffwechsels zu geben. Wir können wohl Hypothesen aufstellen. Vorläufig verdient keine einen Vorzug. Keine ist imstande, alle bekannten Tatsachen über den ganzen Eiweißumsatz so in sich zu vereinigen, daß den Forschungsergebnissen in allen Teilen ungezwungen Rechnung getragen wird. Wir müssen diese Fragen vollkommen offen lassen und darauf hinweisen, daß nur von neuen Fragestellungen und neuen Experimenten ausgehende Untersuchungen uns hier vorwärts bringen können und eine Diskussion der verschiedenartigen Erklärungsversuche aus Mangel an

gesicherten Grundlagen zur Zeit wenig fruchtbar ist. Immer und immer wieder treffen wir bei den verschiedenartigsten Stoffwechselfragen auf den Stoffumsatz der Zelle, auf die Zellarbeit. Der Begriff des intermediären Stoffwechsels ist ein recht gangbarer. Wir treffen bei jeder Gelegenheit auf ihn. Es ist hier der Ort hervorzuheben, daß er für uns nicht, wie man aus der Literatur leicht den Eindruck gewinnen könnte, eine bekannte Größe ist, und daß uns vorläufig jede klare Einsicht in den Zellstoffwechsel fast vollkommen fehlt. Wir kennen vorläufig nur die ganz groben Etappen des gesamten Stoffwechsels. Ein immenses Forschungsgebiet liegt noch fast ganz unbeackert vor uns. Erst die volle und klare Erkenntnis dieser Tatsache wird es uns ermöglichen, völlig unbefangen mit neuen Hilfsmitteln und neuen Methoden siegreich in dieses Dunkel vorzudringen und an Stelle der Hypothesen mehr und mehr die Tatsachen sprechen zu lassen. Wir sind deshalb an dieser Stelle auf den Eiweißstoffwechsel auf etwas breiterer Basis noch einmal eingegangen, weil schließlich alle Stoffwechselfragen, welcher Art sie auch sein mögen, direkt oder indirekt in das Problem des Eiweißumsatzes im tierischen Organismus eingreifen. Die Unsicherheit, die vorläufig dieses noch beherrscht, überträgt sich auch auf alle anderen Untersuchungen in diesem Gebiete in mehr oder weniger umfangreichem Maße und erklärt, zum Teil wenigstens, die mannigfachen Antworten, die verhältnismäßig ganz einfach erscheinende Fragen des Stoffwechselgebietes von jeher gefunden haben.

Wir müssen in diesem Zusammenhang nochmals des Umstandes gedenken, daß es außerordentlich schwer gelingt, einen Eiweißansatz zu bewirken. Auffallenderweise ist Muskelarbeit von besonders günstigem Einfluß. Die Bedeutung der Arbeit zur Erzielung von Eiweißmästung ist dem Kliniker schon längst bekannt. Einwandfrei bewiesen ist eigentlich nur eine Stickstoffretention. Es erscheint weniger Stickstoff im Urin, als dem Organismus zugeführt wurde. Was aus dem im Körper verbliebenen Stickstoff geworden ist, ist uns vorläufig unbekannt. Aus den Versuchen von *Schreuer*[1]) scheint hervorzugehen, daß das vom Körper zurückgehaltene „Eiweiß" nicht dem übrigen Körpereiweiß gleichwertig ist. Die „Eiweißmast" geht rasch wieder verloren, indem der Körper sich beim Übergang zu gewöhnlicher Ernährung bald wieder auf seinen gewohnten Eiweißbestand einstellt. Es gilt dies in erster Linie für die durch sehr reichliche Eiweißzufuhr bedingte Stickstoffretention. Werden gleichzeitig an eine Körperfunktion, wie z. B. an die Muskeln, bei der Arbeit erhöhte Anforderungen gestellt, so können wir uns wohl vorstellen, daß die einzelnen Zellen sich durch Vermehrung ihres Zellenmateriales diesen anzupassen suchen.

Beim wachsenden Organismus liegt gleichfalls ein Anlaß vor, Eiweiß zurückzuhalten. Er braucht Baumaterial. Direkte Versuche belehren denn

---

[1]) *Max Schreuer:* Über die Bedeutung überreichlicher Eiweißnahrung für den Stoffwechsel. *Pflügers* Archiv. **110**. 227. 1905. — Vgl. auch *Karl Bornstein:* Über den Schwefel- und Phosphorstoffwechsel bei abundanter Eiweißkost. Ein neuer Beitrag zur Frage der Eiweißmast. *Pflügers* Archiv. **106**. 66. 1904.

in der Tat, daß das wachsende Individuum beständig Stickstoff ansetzt. In ganz entsprechenden Verhältnissen, wie der wachsende Organismus, befindet sich der erwachsene während der Schwangerschaft. Auch hier findet in ausgedehntem Maße beständig Gewebsneubildung statt. Dementsprechend wird vom schwangeren Hunde, wie *P. Bar* und *R. Daunay*[1]) nachgewiesen haben, fortwährend Stickstoff aus der Nahrung zurückgehalten. Diese Stickstoffretention trat auch bei einer Nahrung ein, mit der das Versuchstier sich vor der Schwangerschaft im Stickstoffgleichgewichte befunden hatte. Aus dieser Tatsache geht hervor, daß der sich entwickelnde Fötus nicht auf Kosten der Gewebe des mütterlichen Organismus lebt, sondern gewissermaßen in die gesamte Ernährung desselben eingeschaltet ist. Der mütterliche Organismus nutzt die ihm in der Nahrung gebotenen Stoffe und speziell die Eiweißkörper besser aus.

Wir haben bei der Besprechung der Vertretung der einzelnen Nahrungsstoffe durch einander und bei dem Überblick über deren Stellung im Haushalte des tierischen Organismus bereits die Bedeutung jedes einzelnen für bestimmte Funktionen besprochen. Wir haben gesehen, daß die Kohlehydratzersetzung in erster Linie von der Muskelarbeit abhängig ist, daß jedoch auch die Fette direkt und auch die Eiweißstoffe als Kraftquelle für die Kohlehydrate eintreten können.[2])

Es erübrigt nur noch kurz auf den Einfluß bestimmter äußerer Bedingungen auf den Stoffwechsel einzugehen. Vor allem interessiert uns die Einwirkung der Umgebung auf die Stoffwechselvorgänge. Einstweilen ist nur der Einfluß der Außentemperatur auf den Stoffwechsel Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen. Die poikilothermen Tiere verhalten sich in dieser Hinsicht recht verschieden von den homoiothermen. Bei ersteren geht der Stoffwechsel den Temperaturschwankungen parallel, d. h. er sinkt bei Abnahme der Außentemperatur und steigt mit deren Erhöhung. Es läßt sich dies sehr schön durch Kontrolle des Gaswechsels feststellen. Die Warmblüter dagegen verhalten sich ganz anders. Bei ihnen steigt der Stoffwechsel mit fallender und sinkt mit steigender Temperatur. Die Ursache dieser Erscheinung liegt darin, daß der Warmblüter unter allen Umständen bestrebt ist, seine Körpertemperatur konstant zu erhalten. Dies erreicht er, indem er den größeren Wärmeverlust bei der Abkühlung durch vermehrte Wärme-

---

[1]) *P. Bar* und *R. Daunay:* Bilan des échanges azotés pendant la grossesse. Journal de Physiol. et Pathol. générale. **7**. S. 832. 1905.

[2]) Versuche über den Stoffwechsel unter verschiedenen Bedingungen liegen in größerer Zahl vor. Wir können sie hier nicht berücksichtigen, weil es in den meisten Fällen recht schwer ist, den Einfluß eines einzelnen, bestimmten Faktors festzustellen. Es sei u. a. auf den Einfluß des Höhenklimas und des Seeklimas auf den Stoffwechsel verwiesen. Vgl. *N. Zuntz, A. Loewy, Franz Müller* und *W. Caspari:* Höhenklima und Bergwanderungen in ihrer Wirkung auf den Menschen. Bong & Cie. 1906. S. 270 ff. — *A. Jaquet* und *R. Stähelin:* Stoffwechselversuche im Hochgebirge. Archiv f. experim. Path. und Pharmak. **46**. 274. 1901. — *A. Loewy* und *Franz Müller:* Über den Einfluß des Seeklimas und der Seebäder auf den Stoffwechsel des Menschen. *Pflügers* Archiv. **103**. 1. 1904.

bildung kompensiert. Den Hauptanteil an dieser Steigerung des Stoffumsatzes nehmen die Muskeln. Wird die Muskeltätigkeit, die sich durch lebhaftes Bewegen, durch Zittern oder auch nur durch Muskelspannungen äußern kann, durch Curarevergiftung oder durch hohe Durchschneidung des Rückenmarks aufgehoben, so fällt die Wärmeregulierung weg. Übrigens gilt der aufgestellte Satz, daß bei den homoiothermen Tieren der Stoffwechsel mit fallender Temperatur steigt und bei steigender umgekehrt fällt, nur zum Teil. Es hat sich gezeigt, daß bei Erhöhung der Außentemperatur der Warmblüter sich gleich verhält, wie der Kaltblüter, d. h. die Stoffumsetzungen werden lebhafter, und damit findet natürlich auch eine gesteigerte Wärmeproduktion statt, gegen die der Organismus durch vermehrte Wärmeabgabe sich zu schützen sucht. Die homoiothermen und poikilothermen Tiere unterscheiden sich somit im Wesentlichen nur durch ihr entgegengesetztes Verhalten bei der Erniedrigung der Außentemperatur.

Vorlesung XXVIII.

Gesamtstoffwechsel.

II.

Der menschliche und tierische Organismus braucht zur Aufrechthaltung seines Körperbestandes und zur Vollführung der Funktionen seiner Organe eine ganz bestimmte Nahrungsmenge. Der Nahrungsbedarf hängt natürlich von mancherlei äußeren Umständen ab. Ohne Zweifel kommen auch, wenn vielleicht auch im engeren Grenzen, individuelle Einflüsse zur Geltung. Ein sehr wichtiger Faktor ist in erster Linie die zu leistende Arbeit. Daß die starke Gewebsneubildung des wachsenden Organismus auch in dem Nahrungsbedarf zum Ausdrucke kommt, ist ohne weiteres klar.

Wir können uns auf verschiedenen Wegen einen Einblick in die unter bestimmten gegebenen Verhältnissen notwendige Menge von Nahrungsstoffen verschaffen. Wir können einmal die von bestimmten Berufsklassen gewählte Kost nach ihrer Zusammensetzung und vor allem nach ihrem Kalorienwerte als Grundlage wählen. Dehnen wir diese Betrachtung auf möglichst viele Einzelindividuen derselben Arbeitsleistung aus, so erhalten wir wohl recht brauchbare Durchschnittswerte. Die Einzelbestimmung gibt kein zuverlässiges Bild des wirklich notwendigen Kostmaßes. Mancherlei Umstände, wie die Art der gewählten Nahrung, deren Ausnutzung und im Einzelfall speziell die individuelle Ausnutzung usw. setzen den Wert der aus einer Einzelbeobachtung berechneten Kalorienmenge herab. Je umfangreicher das verarbeitete Material ist und je gleichartiger die äußeren Verhältnisse liegen, um so mehr werden die individuellen Einflüsse ausgemerzt. Daß derartige Berechnungen a priori Fehler in sich schließen, ist ganz klar. Es kann sich stets nur um Annäherungswerte handeln.

Es ist im allgemeinen nicht möglich, bei derartigen Massenuntersuchungen die Ausnutzung der gewählten Kost zu bestimmen. Wir müssen den Berechnungen die an exakten Stoffwechselversuchen gewonnenen Erfahrungen zugrunde legen. Der Wert derartiger Bestimmungen ist namentlich vom hygienisch-sozialen Standpunkte aus ein sehr großer. Die Physiologie des Stoffwechsels ist nach dieser Richtung hin bahnbrechend geworden. Durch sie ist die Aufmerksamkeit auf die durchaus ungenügende Ernährung weiter Bevölkerungsschichten gelenkt worden. Es ist ganz klar, daß die dauernde Unterernährung und Darniederhaltung der ganzen Lebenshaltung die ganze „Lebenskraft“ eines Individuums schwächen muß. Die Widerstandskraft

gegen schädliche äußere Einflüsse, gegen Infektionskrankheiten usw. nimmt ab, die Morbidität und Mortalität nimmt zu, das Wachstum der Kinder bleibt zurück, die Zahl der Militärtauglichen fällt, kurzum die Unterernährung einer Bevölkerungsklasse wirft seine Schatten nach den verschiedensten Richtungen.[1])

Es seien in der folgenden Tabelle einige Beobachtungen über die von verschiedenen Berufsklassen aufgenommenen Nahrungsmengen mitgeteilt.

Stand und Beschäftigung:	Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Kalorien (roh[2])
Arbeiter bei mäßiger Arbeit . . .	118	56	500	3091
„ „ starker „ . . .	137	173	352	3678
Gut bezahlter Handwerker	151	54	479	3148
Schreiner (40 Jahre alt)	131	68	494	3242
Dienstmann (36 Jahre alt)	133	95	422	3214
Junger Arzt, München	127	89	362	2890
Rechtsanwalt, München	80	125	222	2437
Zimmerleute, Böttcher, Schlosser in Bayern	122	34	570	3206
Universitätsprofessor in München .	100	100	240	2373
Bayerischer Waldarbeiter	135	208	876	6091
Brauknechte bei schwerster Arbeit .	190	73	599	3993
Bauernknecht	143	108	788	4848
Deutsche Arbeiter (Mittel aus 11 Familien)	72	49	451	2608
Bergleute bei schwerer Arbeit . .	133	113	634	4240
Weberfamilien im Königreich Sachsen	65	49	485	2710
Zwei Arbeiterfamilien in Frankfurt a. M.	68	49	419	2424
Arbeiter in Berlin	98	69	490	3075
Italienische Ziegelarbeiter	167	117	675	4605
Französischer Arbeiter	138	80	502	3419
Englischer „	140	34	435	2733
Nordischer „	198	109	710	4811
Gut genährter Schneider in England	131	39	525	3096
Schwer arbeitender Weber	151	43	622	3618
„ „ Grobschmied . .	176	71	667	4179

[1]) Vgl. u. a. *Paul Mombert:* Das Nahrungswesen. Gustav Fischer. Jena 1904. Es können an dieser Stelle diese volkswirtschaftlich so unendlich wichtigen Probleme leider nur angedeutet werden. Es sei ausdrücklich auf die hohe Bedeutung ihres eingehenden Studiums hingewiesen.

[2]) Diese Werte müssen um mindestens 8% erniedrigt werden, um der wirklich vom Organismus verwerteten Kalorienmenge zu entsprechen. Ein Teil der Nahrung bleibt unresorbiert. Es schwankt dieser Anteil, wie wir sehen werden, je nach der Art der Nahrung. Die gegebenen Werte sind unter sich auch ohne diesen Abzug vergleichbar. Um genaue Angaben machen zu können, müssen wir die Ausnutzung von Fall zu Fall kennen. Die mitgeteilten Zahlen sind einer Zusammenstellung von *J. König* (Die menschlichen Nahrungs- und Genußmittel, ihre Herstellung, Zusammensetzung und Beschaffenheit. Julius Springer. Berlin 4. Aufl. Bd. I. S. 388. 1904) entnommen.

Stand und Beschäftigung:	Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Kalorien (roh [1])
Näherinnen in London	54	29	292	1699
Studenten in Japan	83	14	622	3019
Ladendiener	55	6	394	1898
Schwedischer Arbeiter bei mittlerer Arbeit	134	79	485	3322
Schwedischer Arbeiter bei schwerer Arbeit	189	101	673	4545
Siebenbürgischer Feldarbeiter	182	93	968	5217
Fabrikarbeiter in Zentralrußland: Männer, Frauen	132	80	584	3708
Fabrikarbeiter in Zentralrußland: und Knaben	98	51	487	2896
Ländliche Bevölkerung im Moskauer Bezirk: Männer	129	33	589	3236
Ländliche Bevölkerung im Moskauer Bezirk: Frauen	102	28	471	2637
Fischer auf der Wolga: Männer	319	57	486	4369
Fischer auf der Wolga: Frauen	219	43	463	2909

Atwater [2]) hat für Berufsklassen in Amerika folgende Zahlen ermittelt:

Stand und Beschäftigung	Eingekaufte Nährstoffe			Verzehrte Nährstoffe			Ausgenutzte Nährstoffe			Kalorien		
	Protein	Fett	Kohlehydrate	Protein	Fett	Kohlehydrate	Protein	Fett	Kohlehydrate	Eingekauft	Verzehrt	Ausgenutzt
Neun Farmerfamilien	101	128	476	97	121	465	88	117	453	3560	3435	3305
Neun Handwerkerfamilien	113	153	420	106	142	406	97	137	395	3605	3420	3295
Neun Chemikerfamilien	110	136	442	107	129	437	99	124	426	3530	3430	3305
Fünf Studenten	127	181	402	106	146	363	98	141	354	3880	3305	3170
Beamtenfamilie in Hartford	109	102	434	108	100	432	99	96	422	3175	3145	3030
Ziegelarbeiter in Massachusetts bei angestrengtester Arbeit	180	365	1150	—	—	—	—	—	—	8850	—	—
Grobschmiede in Massachusetts bei angestrengtester Arbeit	200	304	365	—	—	—	—	—	—	6905	—	—
Arbeiter im Adirondacks-Gebirge	—	—	—	200	216	367	190	209	358	—	4335	4190
Fußballspieler in der Übung	181	292	557	—	—	—	—	—	—	5740	—	—
Sandow, Athlet	244	151	502	—	—	—	—	—	—	4462	—	—
Lehrerfamilie Illinois	124	158	487	101	113	441	—	—	—	3975	3275	—
Lehrerfamilie Indiana	111	110	349	106	102	340	—	—	—	2910	2780	—
Beamtenfamilie bei wenig Arbeit Konnektikut	110	136	442	107	129	437	—	—	—	3530	3430	—
Beamtenfamilie bei wenig Arbeit Pennsylvania	98	155	396	91	145	380	—	—	—	3465	3280	—
Fünf Mechanikerfamilien bei mäßiger Arbeit	114	170	436	105	154	407	—	—	—	3826	3524	—
Studentenklubs Weibliche (Mittel von 4)	101	139	414	—	—	—	—	—	—	3405	—	—
Studentenklubs Männliche (Mittel von 16)	105	147	465	—	—	—	—	—	—	3705	—	—

[1]) Siehe Note 2 auf Seite 687.

[2]) *W. O. Atwater:* Storrs Agricul. Experim. Station, Storrs Conn. Ann. Report. 1891—1896. (9. 152. 1896.)

C. Voit und *Max Rubner*[1]) berechnen nach dem Gesamtverbrauch an Nahrungsstoffen pro Tag und pro Kopf der erwachsenen Bevölkerung:

Stadt	Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Kalorien
Königsberg . . .	84	31	414	2350
München	96	65	492	3036
Paris	98	64	465	2929
London	98	60	416	2696

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß die von den einzelnen Berufsklassen gewählte Kost eine sehr verschiedene ist, und zwar sowohl nach ihrer Zusammensetzung, als nach ihrem Kalorienwerte. Um abschätzen zu können, inwieweit die gewählten Nahrungsmengen den Anforderungen, die an den Organismus herantreten, genügen, müssen wir auf die durch direkte Stoffwechseluntersuchungen festgestellten Mittelwerte eingehen. Um den Minimalbedarf des menschlichen Organismus festzustellen, ist bei möglichst vollständiger Muskelruhe der Stoffwechsel bestimmt worden. Er beträgt in 24 Stunden und pro Kilogramm Körpergewicht etwa 30 bis 36 Kalorien. Als mittleres Körpergewicht des erwachsenen Menschen wird 70 *kg* angenommen. Der Minimalbedarf berechnet sich danach pro 24 Stunden auf 2100—2520 Kalorien. Es gelten diese Zahlen nicht für absolute Ruhe. Bei dieser sind sie noch bedeutend kleiner, wie Stoffwechseluntersuchungen an einer im hysterischen Schlaf sich befindlichen Frau zeigten.[2]) Bei dieser berechnete sich der Minimalbedarf auf 1680 Kalorien. Im wachen Zustande ist eine solche absolute Muskelruhe nicht zu erreichen. Von den angegebenen, bei möglichster Ruhe erhaltenen Werten aus können wir nun die in der obigen Tabelle niedergelegten Zahlen beurteilen. Ohne Zweifel sind mehrere der angeführten Personen ungenügend ernährt. Nach den reichen Erfahrungen von *Voit* beträgt das tägliche Kostmaß eines Erwachsenen, der während 9—10 Stunden täglich eine mittlere Arbeit ausführt, etwa 2749 Kalorien.[3]) Diese verteilen sich auf die einzelnen Nahrungsstoffe wie folgt: Eiweiß 118 *g*, Fett 56·0 *g*, Kohlehydrate 500 *g*. Bei erhöhten Ansprüchen wird natürlich die Kalorienzufuhr steigen müssen. *Voit* verlangt für den Soldaten im Manöver 135 *g* Eiweiß, 80 *g* Fett, 500 *g* Kohlehydrate = 3018 Kalorien und im Krieg 145 *g* Eiweiß, 100 *g* Fett und 500 *g* Kohlehydrate = 3218 Kalorien. Als Kostmaß für weibliche Arbeiter ist 2200 Kalorien berechnet worden. Sie verteilen sich wie folgt: 94 *g* Eiweiß, 45 *g* Fett und 400 *g* Kohlehydrate.

[1]) Vgl. *M. Rubner* im Handbuch der Ernährungstherapie und Diätetik von *E. v. Leyden*. **1.** 1. Abteilung. 154. 1897 und *König:* l. c

[2]) *Sondén* und *Tigerstedt:* Untersuchungen über die Respiration und den Gesamtstoffwechsel des Menschen. Skand. Archiv f. Physiol. **6.** 1. 1895. — *J. E. Johansson, E. Landgren, Klas Sondén* und *R. Tigerstedt:* Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels beim hungernden Menschen. Ebenda. **7.** 29. 1896.

[3]) Nach Abzug der durch ungenügende Ausnutzung verloren gehenden Kalorienmenge. Bei den Angaben über die Menge der einzelnen Nahrungsstoffe ist dieser Abzug nicht gemacht.

Zur besseren Beurteilung dieser Werte seien einige Zahlen über den Eiweißgehalt verschiedener Nahrungsmittel angeführt[1]:

100 *g* Eiweiß sind enthalten in:

5000 *g* Kartoffeln.	650 *g* fetten Schweinefleisches.
4200 „ Frauenmilch.	620 „ Hühnereidotter.
3000 „ Kohl.	600 „ fetten Rindfleisches.
3000 „ Kuhmilch.	500 „ mageren Rindfleisches.
1250 „ Reis.	430 „ Erbsen.
800 „ Weizen.	

Zugleich mit 100 *g* Eiweiß werden aufgenommen in:

	Kohlehydrate	Fett
Kuhmilch	140	107
Erbsen	230	21
Frauenmilch	270	170
Weizen	580	14
Reis	990	11
Kartoffeln	1000	0

Es ist viel darüber diskutiert worden, ob die angeführten Eiweißmengen richtige Mittelzahlen darstellen oder aber, ob sie zu hoch gegriffen sind. In der Tat ist es gelungen, unter bestimmten Bedingungen mit kleineren Eiweißmengen auszukommen. Es ist jedoch fraglich, ob man diese aus Einzelversuchen gewonnenen Ergebnisse, die außerdem meistens nur einen geringen Zeitraum umfassen, auf die Allgemeinheit übertragen darf. Es kommen außer den individuellen Verhältnissen, die ganz unzweifelhaft eine Rolle spielen, noch mancherlei äußere, einstweilen schwer genauer definierbare Einflüsse in Betracht. Das Kostmaß ist bei verschiedenen Völkern je nach dem Klima, in dem sie leben, verschieden. Sicher spielt auch die Angewöhnung eine Rolle. Der menschliche und tierische Organismus muß auch in bestimmten, allerdings sehr engen Grenzen unabhängig von der zugeführten Eiweißmenge sein. Die Eiweißzufuhr und besonders die zur Resorption kommende Eiweißmenge schwankt von Tag zu Tag je nach der Nahrung, die wir erhalten. Der Gehalt an stickstofffreien Nährstoffen, der ja fast stets ein genügender ist, ermöglicht es dem Organismus unter Umständen auch mit 100 und sogar mit 90 *g* Eiweiß auszukommen. Es wäre gewiß verfehlt, wollte man aus den bisherigen Erfahrungen ganz bestimmte Standardzahlen aufstellen, an die man sich in allen Fällen zu halten hat. Wir könnten unsere Forderungen an das Kostmaß schärfer formulieren, wenn die Bedingungen, unter denen es im Einzelfall ermittelt worden ist, sich präziser fassen ließen. Schon das Körpergewicht als solches ist keine exakte Größe. Ein sehr muskulöses Individuum wird einen

[1]) Die Zahlen sind dem Werke von *J. König* l. c. entnommen. Sie beziehen sich auf die einzelnen Nahrungsmittel in ihrem natürlichen Zustande. — Vgl. auch *G. v. Bunge:* Lehrbuch für Physiologie. Bd. I. S. 70 u. 71.

größeren Eiweißbedarf haben als ein sehr knochiges, mit geringer Muskelentwicklung. Andrerseits sind wir vorläufig gar nicht imstande, die Arbeit einer Person in den verschiedenen Berufen zu messen, um auf Grund exakter Daten das Kalorienbedürfnis von Fall zu Fall zu berechnen. Jedenfalls wird einstweilen der Eiweißgehalt der Nahrung immer im Mittelpunkt unserer Forderungen an ein bestimmtes Kostmaß stehen. Es wäre auch vom praktischen Standpunkte aus kaum zu begrüßen, wenn tatsächlich ein Minimum von notwendigem Eiweiß im allgemeinen Kostmaß festgesetzt würde. Es würde dann in der Praxis leicht nach unten überschritten werden, was zu Eiweißverlusten des Körpers führen würde. Es liegt kein Grund vor — man könnte höchstens den Kostenpunkt anführen —, ängstlich ein Zuviel an Eiweiß zu fürchten. Der Körper setzt sich auch mit einer größeren Eiweißmenge ins Gleichgewicht. Ein Eiweißansatz ist ja bekanntlich nur sehr schwer zu erreichen.

Bei der Verteilung der nicht auf das Eiweiß entfallenden Kalorienmengen auf die stickstofffreien Nahrungsstoffe war vor allem die Kostenfrage entscheidend. Am billigsten sind die Kohlehydrate. Ihre Menge ist denn auch in dem angegebenen Kostmaße eine große. Sie kann vom Darm leicht bewältigt werden. Das Fett ist leider sehr kostspielig. Es umschließt allerdings auch mehr als die doppelte Kalorienmenge wie die Kohlehydrate.

Wir müssen hier auch kurz der Eigentümlichkeit gedenken, daß Personen, welche zu einer bestimmten, wenig abwechslungsreichen Kost gezwungen werden, nach einiger Zeit, obgleich die Nahrung genügend Kalorien enthält, an Gewicht verlieren und schon in ihrem Aussehen erkennen lassen, daß der Ernährungszustand leidet. Wir können zum Teil verstehen, daß eine ganz reizlose, keine Abwechslung bietende Nahrung für den Organismus nach einiger Zeit nicht mehr den Nährwert besitzt, wie eine an Kalorien nicht reichere, jedoch anders zusammengesetzte Kost. Wir haben gesehen, daß Geruchs-, Geschmacks- und andere Reize für die Bereitung der Verdauungssäfte von allergrößter Bedeutung sind. Sie bleiben aus, wenn Tag für Tag derselbe Reiz wirksam ist, d. h. die gleichförmige, an Reizstoffen sehr arme Kost bietet schließlich keine Anregung mehr. Von größter Bedeutung ist natürlich auch die Zubereitung der Nahrung. Durch sie werden zum größten Teil erst Geschmacks- und Geruchsreize hervorgebracht, und vor allem wird auch eine größere Ausnutzung der einzelnen Nahrungsstoffe bedingt.

Eine Frage, die namentlich in niederen Volksschichten eine viel größere Bedeutung beansprucht, als man gemeinhin annimmt, ist die, ob der menschliche Oganismus seinen Bedarf nur aus der Pflanzenwelt entnehmen soll, oder aber, ob für ihn eine gemischte Kost zuträglicher ist.[1]) Es sprechen für die Annahme, daß der Mensch auf eine aus Fleisch und

---

[1]) Vgl. *G. v. Bunge:* Der Vegetarianismus. 2. Aufl. August Hirschwald. Berlin 1901. — *Ferdinand Hueppe:* Der moderne Vegetarianismus. August Hirschwald. Berlin 1900. — Vgl. namentlich *W. Caspari:* Physiologische Studien über Vegetarianismus. Martin Hager. Bonn 1905.

Nahrungsmittel[1]	In Prozenten der verzehrten Menge werden ausgenutzt				
	Trockensubstanz	Stickstoffsubstanz	Fett	Kohlehydrate	Mineralstoffe
1. Animalische Nahrungsstoffe.					
Milch bei Kindern	96·0	95·5	97·0	99·0	60·0
Milch bei Erwachsenen	94·5	93·5	95·0	99·0	50·0
Käse	92·0	95·0	90·0	98·0	60·0
Eier	95·0	97·0	95·0		80·0
Fleisch von Schlachttieren	95·5	97·5	94·0		82·0
Fleisch von Fischen	95·0	97·0	91·0		77·5
Schlachtabgänge	90·0	89·0	92·0		70·0
Fett Kuhbutter	—	—	97·0		—
Fett Margarine	—	—	96·5		—
Fett Schweineschmalz	—	—	96·0		—
Fett Kunstspeisefett	—	—	95·5		—
2. Pflanzliche Nahrungsstoffe.					
Weizenmehl bzw. Weizenbrot feines	95·0	81·0	75·0	98·5	60·0
Weizenmehl bzw. Weizenbrot mittelfeines	93·5	75·0	60·0	97·5	70·0
Weizenmehl bzw. Weizenbrot grobes	90·0	72·0	55·0	92·5	55·0
Roggenmehl resp. Roggenbrot feines	93·0	73·0	—	95·8	50·0
Roggenmehl resp. Roggenbrot mittelfeines	88.5	68·0	—	93·3	57·4
Roggenmehl resp. Roggenbrot grobes	84·0	60·0	—	90·0	38·0
Reis	96·0	80·0	93·0	99·0	85·0
Maismehl	93·5	83·0	70·0	96·5	70·0
Hülsenfrüchte Erbsen, Bohnen mit Schale	81·5	70·0	30·0	84·5	70·0
Hülsenfrüchte Erbsen, Bohnen als Mehl	90·5	84·5	40·0	95·0	63·0
Kartoffeln	93·0	78·0	97·5	95·8	85·0
Gemüse	82·0	72·0	93·0	83·5	73·5
Pilze	80·0	70·0	—	—	—
Kakao	—	41·5	94·5	98·0	—
3. Gemischte Nahrung.					
Reichlich tierische Nahrungsmittel	95·0	91·0	95·0	97·0	—
Wenig tierische "	90·0	78·0	86·0	93·0	—
Mittlere Menge tierisch. Nahrungsmittel	94·0	85·0	92·0	95·0	—
Desgl. mit Weizenbrot	95·0	88·0	92·0	96·0	—
Desgl. " Roggenbrot	91·0	82·0	92·0	93·0	—

Vegetabilien zusammengesetzte Nahrung eingerichtet ist, einmal manche anatomische Befunde. Der Darm des Menschen ist weder so kurz wie der des reinen Fleischfressers, noch so lang als der des Pflanzenfressers. Er nimmt eine Mittelstellung ein. Es ist von Interesse, daß die Volksstämme, die sich ganz vorwiegend mit Pflanzenkost ernähren, wie z. B. die Japaner und Chinesen, einen längeren Darm besitzen als die Völkerschaften, in deren Kost das Fleisch vorwiegt. Aus der Form des Gebisses lassen sich keine Schlüsse ziehen, ebensowenig können wir aus der Entwicklungsgeschichte des Menschengeschlechtes irgendwelche Belege entnehmen, aus denen hervorginge, daß der Mensch ursprünglich auf reine Pflanzenkost eingestellt gewesen wäre. Unsere Hilfsmittel, namentlich unsere Koch-

[1]) *König:* l. c. S. 251.

kunst, haben uns in gewissem Sinne unabhängig von den rohen Naturprodukten gemacht. Letztere ist in besonders hohem Maße gerade bei den Erzeugnissen der Pflanzenwelt angebracht. Durch sie erschließen wir uns den von Zellulosemembranen umschlossenen Inhalt der Pflanzenzelle, durch sie wird das wichtige Nährmittel, die Kartoffel, dem Eingriff der Diastase erst recht zugänglich gemacht. Wenn wir uns ein objektives Urteil über den Wert der Pflanzen- und der animalischen Nahrung bilden wollen, dann müssen wir in erster Linie die Ausnutzungsgröße der beiden Gruppen von Nahrungsmitteln einander gegenüberstellen. Die Ausnutzung einer Nahrung bestimmen wir, indem wir den Kot analysieren. Sein Gehalt an unresorbierten Stoffen gibt uns einen Anhalt für die Ausnutzungsgröße. Sie läßt sich nur schwer für die Allgemeinheit bestimmen. Mancherlei Umstände spielen dabei eine Rolle. Es kommt auch viel auf die Art des Nahrungsgemisches an. Eine an Stärke sehr reiche Nahrung kann die Resorption der übrigen Nahrungsstoffe indirekt schädigen, indem durch Einleitung von Gärungsvorgängen und damit verknüpfter Säurebildung (Buttersäure etc.) die Peristaltik des Darmes angeregt und damit eine rasche Darmentleerung bewirkt wird. Ebenso wissen wir, das zellulosereiche Nahrung denselben Effekt hat. Es spielen ohne allen Zweifel auch individuelle Einflüsse mit. Immerhin lassen sich für die Ausnutzungsgröße einiger Nahrungsstoffe annähernde Werte angeben (s. Tabelle S. 692).

Die schlechtere Ausnutzung des Eiweiß der Pflanzenkost gegenüber demjenigen der animalischen resp. einer gemischten Kost zeigt der folgende Versuch *Atwaters*.[1])

Nahrung		Anzahl der Versuche	Stickstoff für den Tag in Gramm			
			in der Nahrung	im Harn	im Kot	Stickstoff unausgenutzt
Rein pflanzliche		55	13·8	13·9	3·9	28·26%
Gemischte	Mittlere Mengen animalischer Nahrungsstoffe	74	19·37	15·63	2·44	12·59%
	Reichliche Mengen animalischer Nahrungsstoffe	56	33·09	24·46	2·94	8·88%

Stoffwechseluntersuchungen mit rein vegetarischer Kost zeigen, daß es wohl gelingt, auch mit Vegetabilien selbst einen jugendlichen, kräftigen Organismus auf höchster Stufe körperlicher und geistiger Frische und Leistungsfähigkeit zu erhalten.[2]) Die nur aus Vegetabilien bestehende Kost ist dagegen aus folgenden Gründen unzweckmäßig. Erstens ist ihre Aus-

[1]) *W. O. Atwater* und *C. F. Langworth:* Digest. metabolism. Experiments. Washington 1897.

[2]) Vgl. *Caspari:* l. c. S. 122.

nutzung, wie die obigen Zahlen zeigen, eine schlechte. Es gilt dies besonders für die Eiweißstoffe. Es muß allerdings hervorgehoben werden, daß in der oben angeführten Tabelle der Eiweißgehalt einfach aus dem Stickstoffgehalt des Nahrungsmittels berechnet worden ist. Es ist dies nicht ganz korrekt, weil namentlich das Fleisch viele stickstoffhaltige Extraktivstoffe enthält, die nicht eiweißartiger Natur sind. Es sind die Eiweißwerte für das Fleisch deshalb etwas zu hoch berechnet. Praktisch kommt dies für unsere Vergleichung kaum in Betracht. Die Pflanzenkost hat außerdem den Nachteil, daß sie sehr reizlos ist. Allerdings lassen sich durch künstliche Zusätze und durch ganz besonders sorgfältige Zubereitung die eben genannten Übelstände zum Teil beseitigen. Sehr unangenehm ist vor allem auch das große Volumen der Pflanzennahrung.

Nach allem, was wir wissen, sind wir vom Standpunkte des Stoffwechselversuches und der praktischen Erfahrung aus berechtigt, einer gemischten Kost als Volksnahrungsmittel den Vorzug zu geben. Es liegt kein Grund vor, die animalischen Nahrungsstoffe aus unserer Kost auszumerzen.

Es ist vorläufig keineswegs einwandfrei entschieden, daß Fleischkost, selbst wenn sie prädominiert, schädlich wirkt. Alle Angaben über Schädigungen durch Fleischkost sind indirekt erschlossen und lassen verschiedene Deutungen zu. Zugegeben werden muß, daß auch der menschliche Organismus aus Pflanzenkost genügend Nahrungsstoffe aufnehmen kann, wenn ihm solche in genügender Menge zugeführt werden. Eine Gewöhnung an Pflanzenkost in dem Sinne, daß deren Ausnutzung bei dauernder Ernährung mit Vegetabilien beträchtlich ansteigt, scheint nach den vorliegenden Versuchen nicht einzutreten. Ausschließliche Fleischkost dürfte auch nicht auf die Dauer zu empfehlen sein, und zwar hauptsächlich wegen des Mangels an die Darmperistaltik anregenden Stoffen (Zellulose). Bei den karnivoren Tieren wird der Effekt der Zellulose durch die aufgenommenen Knochen und andere schwer verdauliche Bestandteile ersetzt.

Wir können es uns nicht versagen, auf einen sehr wichtigen Punkt in der ganzen Fragestellung, ob vegetabilische oder animalische oder gemischte Kost die uns zuträglichere ist, hinzuweisen. Das ganze Problem fällt vollständig mit der Frage zusammen, welche dieser Kostarten besser ausgenutzt wird, und erschöpft sich in dieser, denn wie wir immer und immer wieder betont haben, gelangen unter normalen Umständen niemals die Nahrungsstoffe, so wie wir sie aufnehmen, in unseren Körper, sondern stets nur total umgebaute, dem Körper in ihrer Zusammensetzung vollständig angepaßte Stoffe. Alle Nahrungsstoffe werden in letzter Linie in unseren Geweben „assimiliert". Wenn wir an dem Standpunkte festhalten, daß die Gewebszellen — in bestimmtem Sinne natürlich — ganz unabhängig von der Art der zugeführten Nahrungsstoffe sind und nur auf die im Blute zirkulierenden, bereits assimilierten angewiesen bleiben, dann können wir auch die ganze Frage, ob vegetabilische Nahrungsmittel oder animalische

vorzuziehen sind, auch so formulieren, daß wir fragen, welches von diesen beiden die Bausteine der Eiweißkörper in einem den Gewebseiweißkörpern ähnlichsten Verhältnisse enthält. Für die Assimilation der Eiweißkörper im tierischen Organismus kommt in erster Linie in Betracht, ob das zugeführte Eiweiß so beschaffen ist, daß es von den Fermenten des Darmes in seine Bausteine zerlegt werden kann, und daß diese wiederum im richtigen Verhältnis zueinander stehen. Betrachten wir von diesem Gesichtspunkte aus Eiweiß pflanzlicher und tierischer Abkunft, so ergibt sich, daß letzteres unseren Gewebseiweißkörpern, soviel wir es beurteilen können, nach seiner Zusammensetzung näher steht. Es gilt dies besonders auffallend für den Gehalt an Glutaminsäure, wie einige Zahlen der folgenden Tabelle zeigen[1]):

100 *g* Eiweiß enthalten Glutaminsäure in Gramm:

Gliadin aus Weizen	37·17	Konglutin aus Lupinus luteus	20·96
Gliadin aus Roggen	33·81	Kaseïn	10·7
Hordeïn aus Gerste	36·35	Eieralbumin	8·0
Zeïn aus Mais	16·87	Eiweiß aus Fischmuskeln	8·9
Glutenin	23·42	Eiweiß aus Ochsenmuskeln	11·1
Legumin	16·6	Serumalbumin	7·7
Vignin aus Erbsen	16·89	Serumglobulin	8·5

Unzweifelhaft müssen nach unseren jetzigen Kenntnissen aus dem pflanzlichen Eiweiß mehr zur weiteren Synthese unverwendbare Abbauprodukte im Darme entstehen, als aus dem Eiweiß tierischer Abkunft. Umgekehrt können wir uns wohl denken, daß ein Gemisch von pflanzlichem und tierischem Eiweiß den tierischen Organismus in die Lage setzt, manchen Baustein aus letzterem gemeinsam mit ersterem zusammen zu verwerten, welcher vielleicht aus Mangel an Glutaminsäure z. B. wertlos geworden wäre. Es sind dies vorläufig nur Vermutungen. Es kann jedoch nur von Vorteil sein, wenn derartige Fragen von möglichst verschiedenartigen Gesichtspunkten aus beurteilt werden.

Eine besondere Beachtung verdient der Umstand, daß die Vegetarier recht häufig unterernährt sind. In diesem Zustande zehren sie von ihrem eigenen Fleische und werden so unbewußt ihrem Prinzipe untreu!

Um den Nährwert eines Nahrungsmittels zu bestimmen, müssen wir in erster Linie auch seine Zusammensetzung kennen. Es seien im folgenden einige der wichtigsten Nahrungsmittel nach ihrem Gehalt an einzelnen Bestandteilen angeführt.

In den ersten Lebensjahren und speziell im Säuglingsalter spielt die Milch eine sehr wichtige bzw. ausschließliche Rolle als Nahrungsmittel.

---

[1]) Vgl. hierzu Vorlesung IX, S. 187 ff. und *Thomas B. Osborne* und *Ralph D. Gilbert:* Der Gehalt verschiedener vegetabilischer Eiweißkörper an Glutaminsäure, bestimmt nach der Hydrolyse mit kochender Salzsäure. American Journal of Physiol. **15**. 303. 1906.

Ihre Zusammensetzung an Aschenbestandteilen haben wir bereits kennen gelernt und gesehen, daß sie für jede Tierart eine ganz spezifische ist. Auch der Gehalt an organischen Verbindungen vor allem an Eiweiß, Fett und Kohlehydraten ist nicht für jede Milchart gleich, wie die folgende Übersicht zeigt.

100 Gewichtsteile Milch enthalten[1]):

Tierspezies	Kaseïn	Albumin	Summe der Eiweißkörper	Fett	Zucker
Hund I	4·80	2·64	7·44	11·62	3·24
Hund II	4·84	2·43	7·27	12·19	3·23
Schwein I	3·76	1·45	5·21	9·54	3·30
Schwein II	3·26	1·55	4·81	7·09	3·44
„ III	3·71	1·65	5·36	6·32	3·19
Schaf	4·08	0·80	4·88	9·29	5·04
Ziege	2·91	0·76	3·67	4·33	3·61
Meerschweinchen I	4·60	0·49	5·09	7·31	2·31
„ II	4·79	0·61	5·40	6·96	2·02
Kaninchen	8·17	2·21	10·38	16·71	1·98
Katze I	3·79	3·30	7·09	4·49	4·79
Katze II	3·79	3·11	6·90	4·80	4·80
Katze III	3·69	3·29	6·98	4·98	4·71
Katze IV	3·59	3·49	7·08	4·76	4·82
Rind	2·90	0·50	3·40	3·70	4·95
Büffel[2])	4·26	0·46	4·72	7·51	4·77
Zebra[2])	—	—	3·03	4·80	5·34
Kamel[2])	3·49	0·38	3·87	2·87	5·39
Lama[2])	3·00	0·90	3·90	3·15	5·60
Renntier[2])	8·38	1·51	9·89	17·09	2·82
Pferd[2])	1·30	0·75	2·05	1·14	5·87
Esel[2])	0·79	1·06	1·85	1·37	6·19
Maultier[2])	—	—	2·63	1·92	5·69
Elefant[2])	—	—	3·45	20·58	7·18
Grindwal[2])	—	—	—	43·76	—
Nilpferd[2])	—	—	—	4·51	—

Die Menschenmilch unterscheidet sich von den genannten Milcharten vor allem durch den Umstand, daß ihr Gehalt an Albumin ein größerer ist, als der des Kaseïns. Nur die Eselmilch stimmt mit der Frauenmilch in dieser Richtung überein. 100 Gewichtsteile Frauenmilch enthalten[3]):

[1]) Vgl. *Emil Abderhalden:* Die Beziehungen der Wachstumsgeschwindigkeit des Säuglings zur Zusammensetzung der Milch beim Kaninchen, bei der Katze und beim Hunde. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **26**. 487. 1899. — Die Beziehungen der Wachstumsgeschwindigkeit des Säuglings zur Zusammensetzung der Milch beim Hunde, beim Schwein, beim Schaf, bei der Ziege und beim Meerschweinchen. Ebenda. **27**. S. 408. 1899.

[2]) Aus mehreren Analysen berechnet. Vgl. *König:* l. c. S. 661, 663 und 664.

[3]) Mittelwerte nach *König:* l. c. S. 598.

Kaseïn	Albumin	Summe der Eiweißkörper	Fett	Milchzucker
0·80	1·21	2·01	3·74	6·37

Die Milch enthält übrigens nicht nur Kaseïn und Albumin, sondern außerdem noch Globulin. Seine Menge ist jedoch recht gering.[1]) Die Zusammensetzung der Milch schwankt bei gleichmäßiger Ernährung während der Säugungszeit in ziemlich engen Grenzen. Eine Ausnahme macht nur die Milch in der ersten Zeit nach der Geburt. Sie weist einen viel höheren Gehalt an Eiweiß auf. Man bezeichnet diese Milch als Kolostrum. Für das Frauenkolostrum sind folgende Werte gefunden worden:

100 Teile Milch enthalten in Gramm:

Stickstoffsubstanz	Fett	Milchzucker
3·07	3·34	0·40

Der Mittelwert der Stickstoffsubstanz für die Milch der späteren Zeit ist 1·21 *g*.

Dieses Kolostrum findet sich bei allen Säugetieren. Bei der Kuhmilch verhält es sich zu der gewöhnlichen Milch wie folgt: 100 Gewichtsteile Milch enthalten 2·90 *g* Kaseïn, 0·50 *g* Albumin, 3·70 *g* Fett und 4·95 *g* Milchzucker. Auf 100 Gewichtsteile Kolostrum dagegen kommen: 4·19 *g* Kaseïn, 12·99 *g* Albumin und Globulin, 3·97 *g* Fett und 2·28 *g* Milchzucker. Die Bedeutung des Kolostrums ist unbekannt. Wir können uns wohl vorstellen, daß die Gewebe und Zellen des Neugeborenen, die zum Teil bestimmte Funktionen zum erstenmal übernehmen, einen besonders hohen Bedarf an Eiweiß haben.

Die Zusammensetzung der Milch ist von mancherlei äußeren Umständen abhängig.[2]) Für die Milch der Säugetiere, speziell für die Milch der Kühe liegen ausgedehnte Untersuchungen über mannigfache Einflüsse auf die Zusammensetzung und die Menge der pro Tag produzierten Milch vor. Vor allem kommt die Rasse in Betracht, ferner die Art der Ernährung. Von Einfluß ist auch die Bewegung und die Arbeit.

Die Schwankungen in der Zusammensetzung der Milch sind unter normalen Verhältnissen keine großen. Es ist dies von großer Wichtigkeit. Der Umstand, daß die Milch jeder Tierspezies eine ganz bestimmte Zusammensetzung hat, ist von weittragender Bedeutung. Mit ihr in Zusammenhang steht die Raschheit des Wachstums des Säuglings.[3]) Es ist verständlich, daß je reicher der Gehalt der Milch an organischen und anorganischen Bestandteilen ist, der Säugling seine Gewebe um so rascher aufbauen kann. Hätte die Milch aller Tierarten dieselbe Zusammensetzung, dann

---

[1]) *Wroblewski* (Ein neuer eiweißartiger Bestandteil der Milch. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **26**. 308. 1898/99) unterscheidet außerdem einen Opalisin genannten Eiweißstoff. Seine Isolierung und Beschreibung läßt die Berechtigung der Annahme eines neuen Proteïns der Milch fraglich erscheinen.

[2]) Vgl. *König:* l. c. S. 601.

[3]) Vgl. Vorlesung XVII, S. 433.

ließe sich derselbe Effekt nur durch eine sehr verschieden große Milchproduktion resp. Milchaufnahme durch den Säugling erreichen. Es fragt sich, ob die Milch einer Tierspezies durch die einer anderen ersetzbar ist. A priori ist nach unseren Erfahrungen über den Stoffwechsel nicht einzusehen, weshalb eine solche Vertretung nicht möglich sein sollte, falls quantitativ und qualitativ dieselben Mengen von Nahrungsstoffen geboten werden.[1]) Es wäre allerdings denkbar, daß z. B. die Eiweißstoffe jeder Milchart ganz spezifisch aufgebaut sind. Beim Säugling spielen die Nahrungsstoffe als Zellbausteine eine ganz überwiegende Rolle. In kürzester Zeit verdoppelt er sein Gewicht! Wir können uns wohl vorstellen, daß nicht jedes Eiweiß in den Zellverband hineinpaßt. Solche Vorstellungen waren zu einer Zeit, als man annahm, daß das Eiweiß im Darme nur bis zu den Albumosen und Peptonen zerfällt, und diese zur Resorption gelangen und ferner ein Einblick in die Zusammensetzung der verschiedenen Körpereiweißstoffe uns fehlte, wohl berechtigt. Nachdem wir nun wissen, daß der Säugling aus den Eiweißstoffen seiner Nahrung alle die verschiedenartigen Proteïne seiner Körperflüssigkeiten und Gewebe aufbauen muß, deren Zusammensetzung von der des Kaseïns ganz beträchtlich abweicht[2]), dürfen wir kein zu großes Gewicht mehr auf den quantitativen Aufbau der Nahrungseiweißstoffe legen. Auch das Kaseïn wird im Darmkanale weit abgebaut. Jenseits des Darmes werden die verschiedenartigen Spaltprodukte in der mannigfachsten Weise zu neuen Proteïnen verknüpft. Auch das Milcheiweiß muß im Darm assimilationsfähig gemacht werden. Es soll damit nicht zum Ausdruck gebracht werden, daß die Zusammensetzung der Eiweißarten an einzelnen Bausteinen ganz gleichgültig ist. Es liegt kein Grund zu einer solchen Annahme vor. Es ist auch denkbar, daß dem Kaseïn der verschiedenen Milcharten noch spezifische Gruppen zukommen. Einstweilen kennen wir sie noch nicht. Wir wissen nur soviel, daß bis jetzt in den untersuchten Kaseïnarten stets dieselben Bausteine und auch in ganz ähnlichen Mengenverhältnissen aufgefunden worden sind.[3]) Wir würden jedoch die Grenzen unserer jetzigen Kenntnisse überschreiten, wenn wir aus der Gleichartigkeit der Abbauprodukte Schlüsse auf die Identität der verschiedenen Kaseïne ziehen wollten. Es ist klar, daß die gleichen Aminosäuren in der mannigfachsten Weise im Eiweißmolekül untereinander verbunden sein können. Die Zahl der denkbaren Isomerien ist eine sehr große. Daß biologisch ganz geringe Modifikationen im Aufbau von der größten Tragweite sein können, haben wir bei der Betrachtung der Fermentwirkung gesehen.

---

[1]) Vgl. u. a. *Max Rubner* und *Otto Heubner:* Zur Kenntnis der natürlichen Ernährung des Säuglings. Zeitschr. f. experim. Path. u. Therapie. **1.** 1905. — *Franz Tangl:* Der Stoff- und Energieumsatz eines künstlich ernährten Säuglings. *Pflügers* Archiv. **104.** 453. 1905. — Vgl. auch *Camerer:* Versuche über den Stoffwechsel, angestellt mit fünf Kindern im Alter von 2—11 Jahren. Zeitschr. f. Biol. **16.** 24. 1880 und **20.** 566. 1884.

[2]) Vgl. Vorlesung X, S. 229.

[3]) *Emil Abderhalden* und *Alfred Schittenhelm:* Vergleichung der Zusammensetzung des Kaseïns der Frauen-, Kuh- und Ziegenmilch. Zeitschr. für physiol. Chemie. **47.** 1906.

Das Kaseïn der Menschenmilch zeigt insofern ein anderes Verhalten als das der Kuhmilch, als es mit Labferment viel feinflockiger ausfällt als das Kuhkaseïn. Auch gelingt es mit größter Leichtigkeit, aus verdünnter Kuhmilch durch schwaches Ansäuern mit Essigsäure das Kaseïn zur Abscheidung zu bringen. Aus der Menschenmilch dagegen fällt das Kaseïn bei gewöhnlicher Temperatur nach Zugabe von Essigsäure nur schwer und unvollkommen aus. Meistens erhält man überhaupt keine Fällung. Zum Teil rührt dies daher, daß das Menschenmilch-Kaseïn im geringsten Überschuß von Essigsäure sich auflöst. Um das Kaseïn zur völligen Abscheidung zu bringen, genügt es, die sorgfältig mit Essigsäure ganz schwach angesäuerte, mit Wasser verdünnte Milch bei 37° aufzubewahren. Wir sind trotz dieses verschiedenen Verhaltens, das mannigfache Ursachen haben kann, nicht berechtigt, durchgreifende Unterschiede zwischen Menschen- und Kuhkaseïn anzunehmen. So wenig wir auf Grund unserer chemischen Kenntnisse bestimmte Anhaltspunkte für einen verschiedenartigen Aufbau der Eiweißkörper der verschiedenen Milcharten besitzen, so wenig dürfen wir aus den gleichen Gründen behaupten, daß die Milch verschiedener Tierarten nur quantitativ, nicht aber qualitativ verschieden zusammengesetzt ist. Nach dem Stand unserer jetzigen Kenntnisse der Zusammensetzung und der Natur der einzelnen Verbindungen der Milch sind wir außerstande, vom rein chemischen Standpunkte aus die Milch irgend einer Art durch die einer andern zu ersetzen. Damit ist durchaus nicht gesagt, daß es nicht gelingen wird, einen vollwertigen Ersatz dereinst zu erhalten. Es soll nur an dieser Stelle hervorgehoben werden, wie weit entfernt unsere jetzigen Kenntnisse uns von diesem Ziele abhalten, und wie weit die jetzigen Anforderungen und zum Teil auch die Zugeständnisse über dieses hinausschießen. Wir sind vorläufig fast vollständig auf praktische Erfahrungen angewiesen, die in den analytischen Werten der Milchuntersuchung eine nur schwache Stütze finden. Vor allem muß betont werden, daß unsere analytischen Methoden, besonders die Aschenanalyse uns wohl zeigen, welche Elemente und in welchen Mengen sie vorhanden sind. Wir erfahren jedoch nichts über die Art der Bindung der einzelnen Elemente untereinander. Ein Gehalt an Schwefelsäure in der Asche kann einen verschiedenen Ursprung haben. Sie kann in der Milch bereits als solche vorhanden sein, der Schwefel kann aber auch in anderer Form gebunden gewesen sein. Andrerseits müssen wir die alte Vorstellung, daß im Darme nur leichte Veränderungen der Nahrungsstoffe stattfinden, und diese möglichst wenig abgebaut zur Resorption gelangen, mehr und mehr fallen lassen. Im Gegenteil, es findet im Darme eine weitgehende Zerlegung statt. Die Assimilation beginnt im Darmkanal! Die synthetischen Fähigkeiten des tierischen Organismus sind viel bedeutendere, als man bisher angenommen hat. Er ist viel unabhängiger von der Art der ihm gebotenen Verbindungen, als man gewöhnlich annimmt.

Die praktische Erfahrung zeigt ohne weiteres, daß es bis jetzt nicht gelungen ist, die Muttermilch durch die Milch einer andern Tierart oder

durch ein Surrogat zu ersetzen. Die Sterblichkeit der mit Muttermilch ernährten Säuglinge ist eine viel geringere als die der mit einem Ersatz ernährten. Es ist fraglich, ob man ganz ausschließlich die unzureichende Nahrung anschuldigen darf. In vielen Fällen ist ohne Zweifel die Lebensfähigkeit der von Frauen, welche nur wenig oder nur für ganz kurze Zeit stillen können, geborenen Kinder an und für sich eine sehr geringe. Eine brauchbare Statistik müßte unbedingt nicht einfach zwischen mit Muttermilch und mit Tiermilch und mit Surrogaten ernährten Kindern unterscheiden, sondern von Fall zu Fall entscheiden, aus welcher Ursache keine Muttermilch verabreicht wurde. Daß für einen an und für sich mangelhaft entwickelten Säugling eine von seiner normalen Nahrung abweichende ganz besonders schwer verwertbar sein muß, liegt ganz klar. Es besteht von Anfang an ein Circulus vitiosus. Den geschwächten Zellen ist eine ausgiebige Assimilation und Umformung der Nahrungsstoffe sehr erschwert. Sie kommen mehr und mehr zurück und verlieren in dem Maße noch mehr an Fähigkeit, an ihrem Materiale mit zu bauen. Mannigfache Komplikationen setzen den Wert der künstlichen Säuglingsernährung herab. Vor allem führen wir dem Säugling mit der Tiermilch große Mengen von Mikroorganismen zu, deren Wirkung sich im Darmkanal in sehr unangenehmer Weise bemerkbar machen kann. Wir können sie unwirksam machen, indem wir sie durch Sterilisieren abtöten. Es ist betont worden, daß mit diesem Prozesse Veränderungen der Milch eintreten, die ihren Nährwert herabsetzen. Es ist dies wohl möglich und besonders plausibel für die Verdaulichkeit der Eiweißkörper, von denen wir wissen, daß sie durch Denaturierung für die Fermente schwerer angreifbar werden. Den Fortschritten der Technik ist es gelungen, die Schädigung der Milch nach dieser Richtung auf ein Minimum herabzusetzen. Eine große Gefahr bietet die Überfüllung des Magendarmkanals bei der künstlichen Ernährung. Unter normalen Verhältnissen ist für den Säugling die Nahrungsaufnahme mit Arbeit verknüpft. Er saugt die Milch auf. Die eintretende Ermüdung veranlaßt ihn, nach bestimmter Zeit die Nahrungsaufnahme zu unterbrechen. Bei der künstlichen Ernährung fällt dieses Moment ganz weg.

Ohne allen Zweifel spielen auch soziale Verhältnisse eine mächtige Rolle. Sie zwingen ganze Volksschichten zur künstlichen Ernährung unter den denkbar ungünstigsten Verhältnissen, und selbst da, wo die Muttermilch geboten wird, erfolgt deren Abgabe den Umständen entsprechend so selten, daß auch diese Säuglinge keine normale Entwicklung finden können. Es ist unsere Aufgabe, mit allen uns zu Gebote stehenden Mitteln darauf hinzuwirken, daß die Ernährung mit Muttermilch, die einzig und allein eine volle Garantie für eine normale Entwicklung des Säuglings bietet, vielmehr, als es jetzt der Fall ist, in den Vordergrund gerückt wird. Gleichzeitig muß es unser Bestreben sein, noch mehr, als es jetzt geschieht, unsere Forschungen einem möglichst vollwertigen Ersatz der Muttermilch zuzuwenden. Vor allem muß betont werden, daß niemals aus dem Kalorienwerte eines Ersatzes allein auf dessen Wertigkeit geschlossen werden darf.

Bei der Säuglingsnahrung steht der Brennwert nicht an erster Stelle. Sie soll in allererster Linie dem Ausbau und Neubau von Geweben dienen. Hier liegt das Schwergewicht in der ganzen Säuglingsernährung. Trotz hohem Kalorienwerte kann ein Ersatz völlig wertlos sein. Gerade in der Zeit des raschen Wachstums kommt das Gesetz des Minimums in vollem Umfange zur Geltung. Es genügt auf keinem Fall, nur die organischen Bestandteile der Muttermilch anzupassen. Ebenso wichtig ist es, daß die einzelnen Aschenbestandteile berücksichtigt werden. Es genügt nicht einfach, die Summe der anorganischen Stoffe zu kennen.

Die Milchnahrung wird von den Säugetieren nur solange aufgenommen, als die Säuglingsperiode dauert, und dann in ziemlich kurzer Zeit völlig verlassen. Wir haben bereits bei der Erörterung des Eisengehaltes der Milch [1]) auf die Wichtigkeit hingewiesen, die Ernährung mit Milch nicht zu lange auszudehnen. Beim Menschen spielt die Milch auch noch später während der ganzen Wachstumsperiode und auch noch beim Erwachsenen eine mehr oder weniger große Rolle in der Ernährung. Die Ausnutzung der Milch ist beim Säugling etwas größer, als beim Erwachsenen, aber auch bei diesem noch sehr gut. Auch die Kuhmilch wird vom menschlichen Säugling gut ausgenutzt.

Eine für den wachsenden Organismus und auch für den Erwachsenen recht vorteilhafte Nahrung sind die Eier. Sie werden in rohem Zustande und hart gesotten gleich gut verwertet. Für uns kommen hier nur die Vogel- und speziell die Hühnereier in Betracht.

Auf 100 *g* frischen Eiinhalt kommen: 73·7 *g* Wasser, 12·6 *g* Stickstoffsubstanz, 12·0 *g* Fett, 0·7 *g* stickstofffreie Extraktivstoffe und 1·07 *g* Asche. Letztere umfaßt folgende Bestandteile in Prozenten [2]):

Bestandteile des Eies	Reinasche der Trockensubstanz	Kali	Natron	Kalk	Magnesia
Gesamtinhalt des Hühnereies .	3·48	17·37	22·87	10·91	1·14
Hühner-Eiweiß	4·61	31·41	31·57	2·78	2·79
Hühner-Eigelb	2·91	9·29	5·87	13·04	2·13

Bestandteile des Eies	Eisenoxyd	Phosphorsäure	Schwefelsäure	Kieselsäure	Chlor
Gesamtinhalt des Hühnereies .	0·39	37·62	0·32	0·31	8·98
Hühner-Eiweiß	0·57	4·41	2·12	1·06	28·82
Hühner-Eigelb	1·65	65·46	—	0·86	1·95

Von dem im Ei enthaltenen Phosphor entfällt der größte Teil (zirka 80 %) auf Lecithin und Nukleïn und andere organische Verbindungen. Nur ein kleiner Teil findet sich in anorganischer Form.

Unter den tierischen Nahrungsmitteln des erwachsenen Menschen nimmt das Fleisch die bedeutendste Stelle ein. Sein Verbrauch ist natür-

[1]) Vorlesung XVII, S. 414.
[2]) *König:* l. c. S. 576.

lich je nach der Völkerschaft und bei jeder wieder je nach der Völkerschicht ein sehr verschiedener. Nach *Ostertag*[1]) kommen auf den Kopf der Bevölkerung folgende Fleischmengen:

	Australien	Vereinigte Staaten	Groß-britannien	Frankreich	Belgien und Holland
Im Jahre . .	111·6 *kg*	64·4 *kg*	47·6 *kg*	33·6 *kg*	31·3 *kg*
im Tage . .	306 *g*	149 *g*	130 *g*	92 *g*	86 *g*
		Österreich-Ungarn	Rußland	Spanien	Italien
Im Jahre		29·0 *kg*	21·8 *kg*	22·2 *kg*	10·4 *kg*
im Tage		79 *g*	59 *g*	61 *g*	29 *g*

In China und Japan ist der Fleischverbrauch ein noch kleinerer als in Italien. Ebenso leben einige Negerstämme fast ausschließlich von Vegetabilien. Die Zusammensetzung des Fleisches, wie es auf den Tisch kommt, ist natürlich eine sehr verschiedene. Einmal kommt die Tierspezies in Betracht, ferner die Fleischsorte, der Gehalt an Abfällen (Sehnen, Knochen etc.), der Ernährungszustand des Tieres etc. Das Fleisch enthält neben Eiweiß noch andere stickstoffhaltige Produkte, namentlich Kreatin, ferner Kreatinin, Sarkosin, Xanthin, Karnin. Man darf aus dem Stickstoffgehalt nicht ohne weiteres auf den Eiweißgehalt schließen. Die Zusammensetzung des Fischfleisches an stickstoffhaltigen Substanzen ist der des Säugetierfleisches sehr ähnlich. Auch in bezug auf Ausnutzung steht das Fischfleisch im allgemeinen nicht hinter dem der übrigen Tiere zurück.

Als Beispiel der Zusammensetzung von einigen Fleischarten seien folgende Zahlen angeführt.

100 Gewichtsteile frischen Fleisches enthalten:

	Wasser	Stickstoff-substanz	Fett	Asche
Muskelfleisch der Säugetiere . .	76·0	21·5	1·5	1·0
Lachs (Salm)	64·00	21·14	13·53	1·22
Hecht	79·63	18·42	0·53	0·96
Schellfisch	81·50	16·93	0·26	1·31
Seezunge	82·67	14·60	0·53	1·42
Austern (Fleisch)	80·52	9·04	2·04	1·96
Hummer (frisch)	81·84	14·49	1·84	1·71
Flußkrebs (frisch)	81·22	16·00	0·46	1·31
Weinbergschnecke	80·50	16·34	1·38	1·33

Beim Fleisch sowohl, wie bei der Milch kommen eine große Zahl von Dauerpräparaten in Betracht. Bei letzterer die Butter und der Käse, bei ersterem die Wurst-, Räucherwaren etc. Zu bemerken ist noch, daß beim Fleisch vom ökonomischen Standpunkte aus natürlich sehr die Verwendbarkeit des rohen Produktes in Betracht kommt. So ist z. B. beim Fisch ein recht beträchtlicher Teil als Abfall in Abzug zu bringen.

[1]) *R. Ostertag:* Handbuch der Fleischbeschau. S. 4. Stuttgart 1899.

Von den pflanzlichen Nahrungsstoffen seien die Getreidearten, deren Mehl wir als solches in verschiedenen Produkten und speziell als Brot zu uns nehmen, erwähnt. Auch zur Gewinnung von Stärke kommen sie neben den Kartoffeln in Betracht. Es sei ferner an die zahlreichen Gemüse- und Obstsorten erinnert. Über ihren Nährwert und ihre Ausnutzung läßt sich im allgemeinen nur soviel aussagen, daß sie im Durchschnitt schlechter ist als die der animalischen Nahrungsmittel. Namentlich die Gemüse liefern sehr große Kotmengen. Bei den Getreidearten, resp. dem aus ihnen bereiteten Brot, kommt es sehr in Betracht, ob das ganze Korn oder aber geschältes zur Verwendung kam. Je schalenreicher ein Mehl ist, um so schlechter wird es ausgenutzt. Wir können im Rahmen dieser Vorlesung auf all diese für die Volksernährung so wichtigen Daten nicht eingehen und müssen auf die Spezialwerke dieses Gebietes verweisen. Wir wünschen hier nur, auf die große Bedeutung des Studiums derartiger Fragen für das volle Verständnis der praktischen Ernährungslehre hinzuweisen.

Von der größten Wichtigkeit ist die Tatsache, daß ganz offenbar auch der erwachsene Organismus die Nahrungsstoffe nicht nur als Brennmaterial verwendet, sondern auch fortwährend seine Gewebe ab- und aufbaut. Es darf nie vergessen werden, daß er auf eine gemischte Kost eingestellt ist, und daß für die Produktion der Verdauungssäfte bestimmte Reize von der allergrößten Wichtigkeit sind. Der Gedanke, unsere Nahrungsstoffe mehr und mehr durch „chemische Produkte" zu ersetzen, ist praktisch nicht durchführbar. Unsere Kenntnis der für den Organismus notwendigen Nahrungsstoffe ist eine viel zu geringe, um derartige Probleme in Angriff zu nehmen. Man hat in neuerer Zeit versucht, das Eiweiß in besonders gut resorbierbarer Form in „reinem" Zustande wenigstens in die Krankenernährung einzuführen. Derartige Versuche sind auf Grund unserer Kenntnisse des gesamten Stoffwechsels nicht ohne weiteres zu billigen. Indem wir den einen Nahrungsstoff in den Vordergrund setzen, müssen natürlich andere dafür in den Hintergrund treten. Nun haben wir allerdings das Gesetz der Isodynamie kennen gelernt und gesehen, daß die Kohlehydrate und Fette sich nach ihrem Kalorienwerte vertreten können, und daß das Eiweiß für diese beiden in weiten Grenzen eintreten kann. Es besteht jedoch stets bei der Wahl von „chemisch reinen" Nahrungsmitteln die große Gefahr, daß die anorganischen Bestandteile, deren Bedeutung nicht zu unterschätzen ist, zu kurz kommen. Die Kenntnis des Bedarfes an Kalorien für bestimmte Arbeitsleistungen ist für die Aufstellung des Kostmaßes von allergrößter Bedeutung. Die Kalorienmenge bildet die Grundlage. Sie darf jedoch in keinem Falle allein ausschlaggebend sein. Die Zusammensetzung einer Kost ist keineswegs gleichgültig.

Es seien hier die Kalorienwerte einiger Nahrungsstoffe angeführt[1]): 1 *g* Substanz liefert folgende Wärmeeinheiten (ausgedrückt in kleinen Kalorien):

---

[1]) Vgl. *König:* l. c. 283 ff.

a) Proteïnstoffe:

	Stohmann	*Berthelot*		*Stohmann*	*Berthelot*
Pflanzenfibrin .	5941·6	5832·3	Fleischfaser (entfettet) .	5720·5	5728·4
Serumalbumin .	5917·8	—	Fleisch (entfettet). . . .	5662·6	—
Hämoglobin .	5885·1	5910·0	Blutfibrin . .	5637·1	5529·1
Milchkaseïn .	5867·0	5626·4	Pepton aus Blutfibrin . . .	5298·8	—
Eidotter . .	5840·9	—	Chondrin . .	5130·6	5342·4
Legumin . .	5793·1	—			
Vitellin . . .	5745·1	5780·6			
Eieralbumin .	5735·2	5687·4			

b) Fette:

Gewebsfett	9484·5	Leinöl	9323·0
Kuhbutter	9231·3	Olivenöl	9328·0

c) Kohlehydrate:

Traubenzucker . . .	3742·6	Maltose	3949·3
Fruchtzucker . . .	3755·0	Stärke	4182·8
Galaktose	3721·5	Dextrin	4112·5
Rohrzucker	3955·2	Zellulose	4185·4
Milchzucker	3951·5		

d) Organische Säuren:

Oxalsäure	571	Zitronensäure	2397
Weinsäure	1745	Benzoësäure	6281

Wir sind hiermit am Schlusse unserer Übersicht über den Stoffwechsel in seiner Gesamtheit angelangt. Wir sind uns wohl bewußt, die meisten Fragen nur berührt zu haben, ohne ihnen von allen Gesichtspunkten aus gerecht geworden zu sein. Die Stoffwechselphysiologie hat sich namentlich in den letzten Jahren zu einer selbstständigen Disziplin entwickelt. Vor allem hat sie in der Pathologie einen mächtigen Bundesgenossen gefunden. Beide stehen in innigstem Austausch und dieser Zusammenarbeit verdanken wir zahlreiche Errungenschaften der neueren Forschung. Ohne eine eingehende Berücksichtigung der klinischen Untersuchungen auf diesem Gebiete ist es kaum möglich, ein nach allen Richtungen abgerundetes Bild des gesamten Stoffwechsels zu geben. Wir müssen schon aus diesem Grunde auf die Spezialwerke der Pathologie und der Physiologie des Stoffwechsels verweisen. Unsere Darstellung soll nur über die wesentlichsten Punkte orientieren und zu weiteren Studien anregen.

Vorlesung XXIX.

Ausblicke.

I.

Wir haben mit der Darstellung unseres Wissens über die chemischen Vorgänge im Tier- und Pflanzenorganismus das ganze große Gebiet der physiologisch-chemischen Forschung auch nicht annähernd erschöpft. Wir konnten nur die Grundlagen, auf denen das ganze stolze Gebäude ruht, berücksichtigen. Gewiß sind unsere Kenntnisse noch recht lückenhaft und viele Beobachtungen in ihrer Erklärung ein Spiel der Meinungen. Andrerseits bringen die Fortschritte der exakten Wissenschaften der physiologischen Chemie fortwährend neue Methoden und führen durch ihre Resultate zu immer exakter formulierten Fragestellungen, so daß wir hoffnungsfreudig der weiteren Entwicklung dieses Forschungsgebietes entgegensehen. Immer mehr wird das Unbekannte Bekanntem weichen. An die Stelle indirekter Schlüsse wird die direkte Beweisführung treten. Mehr und mehr löst sich auch der physiologische Chemiker von der Beobachtung des Einzelindividuums los. In steigender Linie bricht sich die Erkenntnis Bahn, daß nur eine Ausdehnung der gesamten Forschung auf möglichst verschiedenartige Organismen zu befriedigenden Resultaten führen kann. Je breiter die Grundlagen sind, je mannigfaltiger die Beobachtungen und je verschiedenartiger die Bedingungen, unter denen bestimmte physiologische Prozesse verlaufen, sich gestalten, um so geringer ist die Gefahr einer einseitigen Beurteilung eines bestimmten Befundes. Gerade so, wie die gesamte Morphologie erst durch die ausgedehnten vergleichenden Untersuchungen und durch die ausgiebige Beachtung der Entwicklungsgeschichte jeder einzelnen Art sich zu einem einheitlichen Wissenszweige entwickeln konnte, erwarten wir von der vergleichenden physiologisch-chemischen Forschung Antwort auf manche Frage und mächtige Impulse zu neuen Fragestellungen. So gut dem Zoologen ein funktionell ganz unwichtig erscheinendes Organ — ein anscheinend überflüssiges Knochenstück z. B. — ein beredtes Zeugnis für eine einer bestimmten Tierklasse gemeinsame Stammesgeschichte abgibt, und so gut der Botaniker aus der Übereinstimmung

der Flora unserer höchsten Alpengipfel und der des höchsten Nordens auf einen einstigen innigen Zusammenhang dieser Gebiete schließt, so dürfen wir gewiß auch hoffen, bald da und dort auf chemische Vorgänge zu stoßen, die uns aus der Gegenwart zurückführen in die weite Vergangenheit. Welch unendliche Perspektive eröffnet uns doch eine Betrachtung der herrlichen Blumenteppiche unserer Alpenwelt, dieser uns so fremdartig erscheinenden, so eigenartigen Zeugen längst vergangener Zeiten! Mit ihnen treffen wir manche Insekten, die durch die ganze breite Kluft des Flachlandes scharf auf die Alpen und den hohen Norden begrenzt sind. Mancher paläontologische Befund schlägt Brücken zwischen scheinbar ganz fremdartigen Gebieten und erhebt mit einem Schlage Vermutungen zur unumstößlichen Wahrheit. Noch tummeln sich auf dem Grunde unserer Alpenseen Lebewesen, denen wir erst in arktischen Zonen wieder begegnen.[1]) Welch verlockender Gedanke, unsere Kenntnisse der physiologischen Chemie in ähnliche Bahnen hineinzutragen! Noch ist kaum ein Anfang nach dieser Richtung gemacht, noch vermögen unsere Methoden dem kühnen Gedankenfluge nicht zu folgen, noch ist unser Einblick in die chemischen Vorgänge der verschiedenartigen Organismen zu gering, um sie vergleichend betrachten zu können. Trotzdem muß dieses Ziel als eines der erstrebenswertesten erscheinen. Wohl liegen mannigfaltige Einzeltatsachen und bereits eine Fülle von Beobachtungen an Organismen verschiedener Tier- und Pflanzenklassen vor, sie sind jedoch recht verschieden an Wert und fast durchweg noch zu vereinzelt, um in einer fortlaufenden Kette unsere Erkenntnis bestimmter Vorgänge zu fördern. Immerhin können wir schon jetzt die Aufmerksamkeit auf gewisse Tatsachen lenken, die wohl geeignet sind, nicht nur jede Tierart, sondern vielleicht auch jedes Einzelindividuum als ein in seinem ganzen Stoffwechsel wohl abgegrenztes und charakterisiertes Wesen erscheinen zu lassen.[2])

Werfen wir einen Blick auf den enormen Formenreichtum der Tierwelt! In welchem Kontrast stehen dazu die am Aufbau dieser morphologisch so verschiedenartig zu bewertenden Wesen beteiligten Gewebe! Greifen wir die Wirbeltiere heraus! Überall finden wir für dieselbe physiologische Funktion dasselbe Gewebe, dasselbe Organ! Nicht nur in ihrem äußeren Bau besteht in weitesten Grenzen Übereinstimmung, auch in der feineren Struktur herrscht eine große Ähnlichkeit. Trotzdem sind dieselben Organe verschiedener Tierarten in ihrem Zellstoffwechsel recht verschiedenartig, und auch ihr chemischer Aufbau ist gewiß für jede Tierart, ja sogar vielleicht für jedes Einzelindividuum ein ganz eigenartiger.

---

[1]) Vgl. *F. Zschokke:* Die Tierwelt der Schweiz in ihren Beziehungen zur Eiszeit. Benno Schwabe. Basel 1901.

[2]) Vgl. *Huppert:* Über die Erhaltung der Arteigenschaften. J. G. Calvesche k. k Hof- und Univ.-Buchhandlung. Josef Koch. Prag 1896. — ***Franz Hamburger:*** Arteigenheit und Assimilation. Franz Deuticke. Leipzig u. Wien 1903. — ***Emil Abderhalden:*** Der Artenbegriff und die Artenkonstanz auf biologisch-chemischer Grundlage. Naturwissenschaftliche Rundschau. Jg. **19**. Nr. 44. 1904.

In letzter Linie liegt hierin der Grund des ganz bestimmten Ablaufs der Stoffwechselvorgänge. Sehen wir zu, mit welchem Rechte wir der rein morphologischen Differenzierung der verschiedenartigen Lebewesen in Klassen, Familien und Arten eine physiologisch-chemische Abgrenzung speziell des Begriffes der Art an die Seite stellen können. Umfassen wir die gesamte physiologisch-chemische Forschung, dann sehen wir sie nach zwei Richtungen tätig. Einerseits hat sie manche heterogenen Elemente durch ein gemeinsames Band zu einer großen Einheit vereinigt und andrerseits scheinbar einheitliche Funktionen nach einer exakten Analyse der Einzelvorgänge doch in ganz verschiedenartige Prozesse aufgelöst und so Grenzen geschaffen, wo man keine vermutete. Wir erinnern in der ersteren Richtung an die einst errichtete Kluft zwischen Pflanzen- und Tierwelt! In ihren chemischen Prozessen, in ihren Stoffwechselvorgängen sollten keine gemeinsamen Züge existieren. Die Pflanzenzelle allein sollte organische Stoffe bilden können, nur sie sollte Synthesen ausführen, die Tierzelle dagegen sollte ausschließlich abbauen. Durch die Entdeckung *Wöhlers,* daß Benzoësäure im tierischen Organismus in Hippursäure übergeht, wurde zum ersten Male eine Bresche in diesen die beiden großen Reiche trennenden Wall gelegt. In rascher Reihenfolge wurde dann Brücke um Brücke zwischen diesen beiden scheinbar so verschiedenartigen Gebieten geschlagen und heute umschlingt ein gemeinsames Band Tier- und Pflanzenwelt. Auf Grund dieser Erkenntnis war es dann möglich, um so schärfer den Unterschieden zwischen den Organismen beider Reiche nachzuspüren und auch diese durch zahlreiche Übergänge untereinander zu verknüpfen.

Einige Beispiele sollen die Bedeutung, die der physiologisch-chemischen Abgrenzung des Begriffs der Art zukommt, beleuchten.

Das charakteristische Merkmal der Säugetiere, die Milchdrüsen, liefern ein nach physiologischer Bedeutung und Funktion ganz einheitliches Sekret, die Milch. Sie zeigte durchgehends eine ähnliche, qualitativ sogar in weitgehendstem Maße übereinstimmende Zusammensetzung. Quantitativ machen sich jedoch große Unterschiede geltend. Jede Art hat ihre ganz spezifisch zusammengesetzte Milch, und zwar bezieht sich diese Eigenart sowohl auf ihren Gehalt an einzelnen Mineralbestandteilen als auch an einzelnen organischen Stoffen.[1]) Ja, wir haben allen Grund anzunehmen, daß nicht nur in quantitativer Hinsicht Unterschiede bestehen, sondern auch in qualitativer. Wenn uns unsere Kenntnisse zur Zeit nicht gestatten, diese letzteren genauer zu charakterisieren, ja uns sogar z. B. die Kaseïne verschiedener Milcharten als chemisch gleichartig imponieren, so dürfen wir nicht vergessen, daß bei Proteïnen der Nachweis gleicher Spaltprodukte sowohl in qualitativer wie in quantitativer Hinsicht uns niemals zum Schlusse berechtigt, daß nun identische Verbindungen vorliegen. In der Anordnung der Spaltprodukte allein sind schon unzählige Möglichkeiten verschiedener

---

[1]) *Emil Abderhalden:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **26**. 487. 1899; **27**. 408. 594. 1899. Vgl. Vorlesung XVII, S. 433.

Formen geboten, ganz abgesehen von den anderen Arten der in Betracht kommenden Isomerien.

Betrachten wir ferner das Blut der verschiedenartigsten Vertreter des Tierreiches. Überall dieselbe Funktion, dieselbe physiologische Bedeutung und morphologisch die weitgehendste Ähnlichkeit. Überall Blutkörperchen und Plasma. Welch auffallende Übereinstimmung herrscht z. B. zwischen Menschen- und Hammelblut, und doch zeigen die traurigen Erfahrungen, die die Versuche, ersteres durch das letztere zu ersetzen, zeitigten, welch tiefgreifende Unterschiede zwischen beiden vorhanden sein müssen. Die Blutkörperchen der Säugetiere enthalten alle als charakteristischen Bestandteil das Hämoglobin. Dasselbe ist seiner Funktion nach durchaus einheitlich und trotzdem ganz offenbar für jede Art spezifisch, wie rein äußerlich die Kristallform und die Löslichkeitsverhältnisse zeigen. Das Hämoglobin des Eichhörnchens z. B. kristallisiert im hexagonalen, das der Maus im rhombischen System. Aus einer lackfarben gemachten Mischung des Blutes beider Tierarten kristallisiert genau dem Mischungsverhältnis entsprechend jede Hämoglobinart in ihrer spezifischen Kristallform heraus.

Die quantitative vergleichende Analyse verschiedener Blutarten[1]) ergibt, daß in ziemlich engen Grenzen jeder Art eine bestimmte Zusammensetzung zukommt, und zeigt auch, daß verwandte Arten ein ähnliches Verhältnis der verschiedenen Blutbestandteile aufweisen, da dagegen zwischen verschiedenen Ordnungen große Unterschiede bestehen. Auffallend ist, daß, wie es scheint, allen Säugetieren ein auch quantitativ sehr ähnlich zusammengesetztes Serum zukommt. Hier scheint ein die verschiedenartigsten Tierklassen umfassendes, auch chemisch einheitliches Produkt vorhanden zu sein. Nun dürfen wir nicht außer acht lassen, daß die quantitative chemische Aschenanalyse ein nur sehr rohes Bild der Zusammensetzung des Serums geben kann. Wir lernen nur die einzelnen Elemente kennen und erfahren nichts oder doch nur wenig über die Art der Bindung, in der sie im lebenden Blute vorhanden sind. Aber selbst wenn uns der gar nicht unwahrscheinliche Nachweis gelänge, daß alle anorganischen und einfachen organischen Bestandteile der Sera der verschiedenartigsten Tierarten ganz identisch wären und auch in annähernd gleichen Mengenverhältnissen sich vorfänden, stellen uns die Eiweißkörper des Serums immer noch große Rätsel. Sie können verschieden gebaut sein und das für das Serum jeder Tierart charakteristische Element darstellen.

Kehren wir zurück zu unseren so oft betonten Erfahrungen über die Verdauung! Wir haben gesehen, daß die Serumeiweißkörper[2]) in ihrem Aufbau ganz offenbar unabhängig von der Art der zugeführten Nahrungseiweißstoffe sind. Es gilt dies höchstwahrscheinlich für alle anderen

---

[1]) *Emil Abderhalden:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **23**. 521. 1897 und ebenda. **25**. 65. 1898.

[2]) *Emil Abderhalden* und *Franz Samuely:* l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **46**. 193. 1905. Vgl. Vorlesung X, S. 231.

Stoffe, wenigstens für die komplizierten organischen, auch. Die Körperzellen erfahren nie, welcher Art unsere Nahrung war. Sie erhalten stets modifizierte Nahrungsstoffe. Der Darm mit seinen Anhangsdrüsen hat die Funktion mit seinen Fermenten, die in unserer Nahrung enthaltenen komplizierten organischen Verbindungen in ihre Bausteine zu zerlegen, damit die Zellen des Darmes sie wiederum zu ganz neuen, der ganzen chemischen Organisation des Körpers angepaßten Produkten aufbauen können. Der Darm reguliert so gewissermaßen unseren ganzen Zellstoffwechsel und garantiert eine einheitliche, konstant bleibende Zusammensetzung unserer Gewebe. Nun ist es ganz klar, daß der ganze Ablauf der Stoffwechselprozesse der Zellen unserer Organe ganz und gar von ihrem Aufbau abhängig ist. In ganz besonders hervorragendem Maße wird der Aufbau, die Struktur des Eiweißmoleküls oder vielleicht besser der Eiweißmoleküle jeder einzelnen Zelle ihren ganzen Habitus verleihen. Die Körperzellen produzieren alle Fermente. Diese sind höchstwahrscheinlich Umwandlungsprodukte der Proteïne. Wir können uns wohl vorstellen, daß sie in ihrem feineren Bau abhängig von dem der Zellproteïne sind. So wird in feinster Weise auch ihre Wirkungsweise reguliert, und damit für einen ganz spezifischen Zellstoffwechsel die Grundlage geschaffen. Die ursprüngliche Struktur jeder einzelnen Zelle besiegelt für ihr ganzes Leben ihre Eigenart! Wenn wir auch nicht daran zweifeln, daß die verschiedenartigen Gewebe ihren Funktionen entsprechend ganz verschieden aufgebaute Zellen besitzen, deren Verschiedenheit nicht nur in den Stoffwechselendprodukten, sondern vor allem in den sezernierten Stoffen zum Ausdruck kommt, so können wir uns andrerseits wohl vorstellen, daß alle Zellen einer und derselben Art trotzdem nach einer bestimmten Richtung einheitliche Züge tragen und so ein gemeinsames Band den ganzen Zellenstaat eines Einzelwesens umschließt.

Nun entsteht das Einzelwesen aus der Vereinigung zweier Zellen, der Ei- und Samenzelle derselben Art. Beide müssen in sich die gemeinsamen Züge des Zellaufbaues und damit auch des Zellstoffwechsels tragen, die eben für diese bestimmte Art spezifisch sind. Alle Zellen, die sich nun in rascher Reihenfolge aus der befruchteten Eizelle entwickeln, können immer nur diese charakteristischen Grundzüge mitübernehmen und so garantiert die chemische Einheit der ursprünglichen Zelle die Erhaltung der Art. Sie wird weiterhin gewahrt durch die Tätigkeit des Darmes, der nur solches Material an die Gewebe entläßt, das bereits in bestimmter Weise für den Eintritt in den Zellstoffwechsel und in die Zellen selbst vorbereitet ist. Wir wollen damit nicht behaupten, daß die Körperzellen nun überhaupt die Fähigkeit verloren haben, fremdartige Nahrungsstoffe und speziell fremdartiges Eiweiß selbstständig umzuwandeln und ihrem Aufbau und ihrem Stoffwechsel anzupassen. Schließlich muß das einzellige Lebewesen alle diese Prozesse nebeneinander vollziehen. Bei den höheren Tieren hat sich die Funktion der Transformation der Nahrungsstoffe ganz speziell auf die Darmzellen lokalisiert. Es hat eine Arbeitsteilung statt-

gefunden.[1]) Wir können uns wohl vorstellen, daß durch eine mangelhafte Funktion des Darmes beständig ungenügend vorbereitetes Material den Geweben zugeführt wird, und daß unter Umständen der ganze Chemismus einer Zelle, ihr Aufbau und damit ihr Stoffwechsel alteriert wird und schließlich auf diesem Wege Abartungen sich entwickeln, für deren Entstehung uns scheinbar jede Erklärung fehlt.

Beim Säugetier wird die Arteigenheit der Zellen noch in ganz besonders hohem Maße durch die mehr oder weniger lange Verbindung des sich entwickelnden Wesens mit dem Organismus der Mutter garantiert. Einesteils erhält der Fötus seine Nahrung durch das Blut des mütterlichen Organismus und der Säugling durch die Milch.

Wir kommen so zu einer rein chemischen Erklärung des Begriffes der Art und ihrer Erhaltung. Wir geben zu, daß wir auf einigen wenigen Beobachtungen bauen und noch nicht imstande sind, diesen Gedankenflug in absehbarer Zeit experimentell zu belegen. Wenn wir ihn dennoch unternommen haben, so geschah es im vollen Bewußtsein, nur ein Gerüste zu errichten, das vielleicht dereinst unserer Forschung bestimmte Bahnen weisen kann.

Wir stehen übrigens nicht allein mit unserer Ansicht. Von ganz anderen Forschungsresultaten ausgehend, hat *Franz Hamburger*[2]) in sehr interessanter Weise gleichfalls die Arteigenheit und ihre Erhaltung auf einen bestimmten chemischen Aufbau der Zellen und der Körperflüssigkeiten zurückgeführt. Seine Spekulation schließt sich eng an die Ergebnisse der sogenannten biologischen Reaktion an, auf die wir hier kurz eingehen wollen. Ihre Entdeckung knüpft sich an die Namen *Bordet*, *Tchistowitsch* und *Nolf*.[3]) Sie bedeutet nichts weiteres als eine Verallgemeinerung des Immunitätsgesetzes und beruht auf der Bildung ganz spezifischer Stoffe nach der Einführung „artfremder"[2]) Produkte. Ihre Kenntnis ist von der größten Bedeutung für den weiteren Ausbau der physiologischen Chemie. Von ihr aus ist eine Brücke zu dem Gebiete der Pathologie geschlagen worden, und mehr und mehr erkennt man, daß pathologische Prozesse nicht in scharfem Gegensatz zu den physiologischen stehen, sondern gemeinsame Äußerungen der Körperzellen unter bestimmten Bedingungen sind. So verwischt sich die Grenze der rein physiologisch-chemischen Forschung mehr und mehr. Sie umfaßt mit den Fortschritten ihrer Methoden immer neue Gebiete und andrerseits gliedern sich von außen solche an sie an und erwarten von ihr und ihren Hilfs-

---

[1]) Vgl. auch *Ulrich Friedemann* und *S. Isaac:* Über Eiweißimmunität und Eiweißstoffwechsel. Zeitschr. f. experim. Path. u. Therapie. **1**. 513. 1904.

[2]) *Franz Hamburger:* l. c.

[3]) *Jules Bordet:* Mécanisme de l'agglutination. Annales de l'Institut Pasteur. S. 240. 1899. — *Tchistowitsch:* Etudes sur l'immunisation contre le sérum d'anguilles. Ebenda. 413. 1899. — *Nolf:* Contribution à l'étude des sérums antihématiques. Ebenda. S. 299. 1900. — Vgl. die weitere Literatur bei *Rostoski:* Zur Kenntnis der Präzipitine. A. Stubers Verlag. Würzburg 1902.

mitteln neue Impulse zu erfolgreicher Weiterarbeit. Hier müssen wir den Namen eines Forschers einfügen, dem wir in allererster Linie diese Einheit der Betrachtungsweise physiologischer und pathologischer Prozesse verdanken, nämlich *Paul Ehrlich.* Wir werden auf seine Theorie, die als Grundlage zu bedeutungsvollen Forschungen auf diesem Gebiete geführt hat, noch zurückkommen und wollen in diesem Zusammenhang noch die Aufmerksamkeit auf die hohe Bedeutung der Forschungen *Pawlows*[1]) lenken, der gleichfalls in voller Schärfe die zahlreichen Übergänge zwischen physiologischen und pathologischen Prozessen aus Beobachtungen der Funktionen des Magendarmkanals unter verschiedenartigen Bedingungen erschlossen hat.

Es ist uns ganz unmöglich, auch nur einen Überblick über den Stand der auf der „biologischen Reaktion“ fußenden Forschung zu geben. Sie hat sich in der kürzesten Zeit zu einem mächtigen, ganz eigenartigen Zweige der biologischen Wissenschaft entwickelt. Wir wollen hier nur ganz kurz einige grundlegende Versuche streifen. Spritzt man z. B. einem Kaninchen Pferdeblut ein, so zeigt das Serum dieses Tieres nach einiger Zeit dem eingeführten Blute gegenüber ganz eigenartige, neue Eigenschaften. Es löst dessen Blutkörperchen auf und gibt ferner mit dem Serum des Pferdeblutes eine Fällung, Präzipitinbildung genannt. Diese Reaktion ist nun eine ganz spezifische, denn das Serum des mit Pferdeblut vorbehandelten Kaninchens wirkt z. B. nicht auf Ochsen-, Hammel- und Ziegenblut. Wir wollen hier gleich erwähnen, daß die Bildung spezifischer Produkte durchaus nicht nur dem Blute und Serum eigen ist. Diese Eigenschaft kommt ganz allgemein allen möglichen Zellen, Körperflüssigkeiten und Sekreten zu. Injiziert man z. B. einem Kaninchen Spermatozoën eines Hammels, so bewirkt das Serum des Blutes dieses Tieres bei dessen Zusatz zu lebenden, sich lebhaft bewegenden Samenfäden des Hammels Hemmung ihrer Bewegung. Nun hat dieses Serum auch eine auflösende Wirkung auf die Blutkörperchen des Hammelblutes, d. h. der Effekt der Injektion der Samenfäden ist derselbe, wie wenn Hammelblut injiziert worden wäre. *Hamburger* stellt sich vor, daß jeder Zelle und auch den in den Körperflüssigkeiten zirkulierenden Stoffen ganz bestimmte Atomgruppierungen zukommen, die wir als die Träger der spezifischen Wirkung dieser Produkte auffassen müssen. Kehren wir zurück zu den Fermenten! Es sind dies Stoffe, von denen wir nur die Wirkung kennen. *Emil Fischer* hat, wie wir mehrfach betont haben, unsere Aufmerksamkeit auf ihre ganz spezifische Wirkung gelenkt und deren Abhängigkeit von der Konfiguration der einzelnen Verbindungen klar bewiesen. Das Ferment muß bestimmte Atomgruppen haben, die auf die Verbindung genau eingestellt sind, auf die es einwirken kann. Unter unendlich vielen Körpern paßt nur einer zum Ferment! *Emil Fischer* hat die Beziehungen zwischen dem Ferment und der Verbindung, die es angreifen kann, mit dem Bilde

---

[1]) *J. P. Pawlow:* Das Experiment als zeitgemäße und einheitliche Methode medizinischer Forschung. Dargestellt am Beispiel der Verdauungslehre. Übersetzt von *A. Walther.* J. F. Bergmann. Wiesbaden 1900.

von Schloß und Schlüssel recht anschaulich gemacht. Gerade so, wie ein bestimmter Schlüssel nur in ein bestimmtes Schloß paßt und nur dieses von ihm aufgeschlossen werden kann, so sind die spezifischen Atomgruppen des Fermentes ebenfalls nur auf ganz entsprechend gebaute andere Verbindungen eingestellt. Wir können uns nun wohl vorstellen, daß ganz leichte Atomverschiebungen dem Fermente die Fähigkeit nehmen können, wirksam zu sein. Andrerseits können wir uns auch denken, daß diese ganz spezifisch gebaute Atomgruppierung durch die Verbindung mit einer anderen Substanz an der Ausübung ihrer Funktion verhindert wird. Es ist wohl möglich, daß dem Zymogenzustand des Fermentes solche Bindungen oder Verlagerungen der Atome zugrunde liegen. Wir führen diese Vorstellungen nur an, um darzutun, daß ebensowohl, wie die einzelnen Zellen Fermente produzieren können, sie selbst mit derartigen spezifischen Atomgruppen ausgestattet sein können, die vielleicht mit der Assimilation der Nahrung, wie *Ehrlich* es vermutet, in ganz bestimmten Beziehungen stehen. Es bestände in diesem Falle eine bestimmte Analogie zwischen Ferment- und Zellwirkung. Wir wissen ja auch, daß es gelingt, gegen Fermente Antikörper zu bilden, wenn erstere in den Kreislauf gebracht werden. Auch diese Antikörper sind ganz spezifisch. In ganz analoger Weise können wir uns auch die Bildung der Präzipitine und verwandter Substanzen entstanden denken. Wir führen mit dem Blut und den Zellen einer fremden Tierspezies einer bestimmten Tierart Atomgruppierungen zu, die dieser gänzlich fremd sind. Auf diese reagiert der tierische Organismus in ganz genau derselben Weise, wie auf die den Mikroorganismen entstammenden Toxine. Er produziert offenbar Stoffe, welche genau auf die genannte Struktur der zugeführten Produkte eingestellt sind. Es werden die wirksamen Gruppen, die die eigenen Körperzellen schädigen können, verankert. Die „biologische Reaktion“ des tierischen Organismus ist von diesem Gesichtspunkte aus als Schutzwirkung aufzufassen.

Sehen wir zu, welche Beweise uns die weitere Forschung nach dieser Richtung zur Feststellung des Begriffs der Art gegeben hat. Zunächst konnte gezeigt werden, daß die Präzipitinbildung nicht auf diese eine Art beschränkt ist, sondern daß der spezifische Ausfall der Reaktion sich auf verwandte Tiere erstreckt, und zwar im allgemeinen in so engen Grenzen, daß die Zusammengehörigkeit der nach morphologischen Merkmalen und Ähnlichkeiten gruppierten Tierklassen mit Hilfe der biologischen Reaktion kontrolliert werden kann. *Nuttal*[1]) fand z. B., daß das Serum eines Kaninchens, dem Hundeblutserum injiziert worden war, mit dem Blute von acht verschiedenen Caniden eine Fällung gab, nicht aber mit dem Blute irgend einer anderen Tierspezies. *Friedenthal*[2]) zeigte ferner, daß

[1]) Vgl. *Nuttal:* The new biological test for blood in relation to zoological classification. Proc. of the Royal Soc. **69**. 150. 1901. — Blood Immunity and Blood Relationship. Clay and Sons. London 1901.

[2]) *Hans Friedenthal:* Über einen experimentellen Nachweis von Blutsverwandtschaft. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1900**. 494. — Neue Versuche zur Frage nach der Stellung des Menschen im zoologischen System. Sitzungsber. der Berliner Akad. 1902. —

nur die anthropoiden Affen eine ausgesprochene Blutsverwandtschaft mit dem Menschen zeigen, während die niederen Affen nur geringe Andeutungen einer Stammesverwandtschaft aufweisen. Wir wollen noch erwähnen, daß auch die verschiedenen Vogelarten unter sich verglichen worden sind. Wir können noch beifügen, daß es neuerdings *Uhlenhut*[1]) gelungen ist, die biologische Reaktion so zu verschärfen, daß es gelingt, auch eng verwandte Blutarten zu differenzieren und zu unterscheiden. Wir wollen nur kurz andeuten, daß die genannte Reaktion auch praktisch zur forensen Blutbestimmung von allergrößter Bedeutung geworden ist.

Es wäre natürlich wünschenswert, zu erfahren, welchen Verbindungen der Zellen und Körperflüssigkeiten die Bildung dieser spezifischen Reaktion zukommt. Es ist sehr naheliegend, an die Proteïne zu denken, denn sie sind infolge ihres so außerordentlich komplizierten Baues am meisten zum Träger spezifischer Atomgruppen befähigt. In der Tat ist es gelungen, den Nachweis zu erbringen, daß nach der Injektion von Eiweißkörpern, z. B. von Serumeiweiß, ebenfalls ganz spezifische Präzipitine gebildet werden[2]), ja es gelingt z. B. auf diesem Wege, die Kaseïne verschiedener Milcharten zu unterscheiden. Wir müssen die Frage offen lassen, ob in der Tat die einzelnen Eiweißkörper als solche in Betracht kommen oder nicht vielmehr ihnen anhaftende Verunreinigungen. Jedenfalls ist es von größtem Interesse, daß im allgemeinen nur dann die Bildung spezifischer Produkte zu beobachten ist, wenn die Eiweißkörper nicht durch den Darm, sondern an irgend einer anderen Stelle in den Stoffwechsel eintreten, also dann, wenn sie nicht durch die Darmtätigkeit ihre spezifische Natur eingebüßt und dem allgemeinen „Körpereiweiß" angepaßt worden sind. Diese Ergebnisse stützen unsere Ansicht von der großen Bedeutung des ganzen Verdauungsprozesses und der Assimilation im Darme für die Erhaltung der Art.

Mit der Annahme artspezifischer Atomgruppierungen in den einzelnen Zellen, und damit auch in der Ei- und Samenzelle, gewinnt das Problem der Vererbung ganz neue Ausblicke. Ist es bis jetzt nicht gelungen, erzeugte morphologische Veränderungen zur Vererbung zu bringen, so ist jetzt wohl die Möglichkeit gegeben, durch Beeinflussung der chemischen Zusammensetzung vererbbare Variationen zu erzeugen. Es seien hier die

Weitere Versuche über die Reaktion auf Blutsverwandtschaft. Verhandl. der Berliner physiol. Gesellsch. **1904**. — Im besonderen sei auf *Uhlenhut:* Ein neuer biologischer Beweis für die Blutsverwandtschaft zwischen Menschen- und Affengeschlecht (Archiv f. Rassen- und Gesellschaftsbiologie. Jg. **1**. 682. 1904) verwiesen.

[1]) *Uhlenhut:* Ein Verfahren zur biologischen Unterscheidung von Blut verwandter Tiere. Deutsche med. Wochenschr. **1905**. Nr. 42.

[2]) Vgl. u. a. *L. Michaelis:* Untersuchungen über Eiweißpräzipitine. Zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Eiweißverdauung. Deutsche med. Wochenschr. **1902**. Nr. 41. — *L. Michaelis* und *Carl Oppenheimer:* Über Immunität gegen Eiweißkörper. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. **1902**. 336. — *F. Obermayer* und *E. P. Pick:* Beiträge zur Kenntnis der Präzipitinbildung. Über den Begriff der Art- und Zustandsspezifizität (originäre und konstitutive Gruppierung) und die Beeinflussung der chemischen Eigenart des Tierkörpers. Wiener klin. Wochenschr. **1904**. Nr. 10. — *Andrew Hunter:* On the chemical specificity of precipitins. Journal of Physiol. **32**. 327. 1905.

interessanten Experimente von *Th. Engelmann* und *N. Gaidukow*[1]) erwähnt, welche den ersten einwandfreien Nachweis einer vererbbaren erworbenen Eigenschaft erbracht haben. Werden Kulturen von Oscillaria sancta, einer Algenart, monatelang in einem Lichte von bestimmter Farbe gezüchtet, so nehmen die einzelnen Algenfäden nach und nach eine dem Lichte komplementäre, d. h. die für die Assimilation im betreffenden Licht günstigste Farbe an. Die Farbenänderung tritt nur bei lebenden Individuen ein. Wässerige Lösungen des Farbstoffes zeigten unter gleichen Bedingungen keine komplementären Farbenveränderungen. Wir haben es somit mit einem vitalen, physiologischen Anpassungsvorgange zu tun. *Engelmann* bezeichnet ihn als chromatische Adaptation. Nun zeigte sich die auffallende Tatsache, daß diese erworbene Farbenänderung auch beibehalten wurde, wenn die Oscillarien gewöhnlichem Lichte ausgesetzt waren. Bei außerordentlich lebhafter Vermehrung blieb die erworbene Farbe doch gesättigt, so daß man mit Sicherheit annehmen darf, daß eine Neubildung von Chromophyll in den jüngeren Zellgenerationen vorlag. Im Grunde genommen handelt es sich um eine Vererbung einer chemischen Zustandsänderung, und zwar speziell in der Bildung des Farbstoffes, dessen Synthese nun an irgend einer Stelle in anderer Weise verläuft als früher.

Man könnte daran denken, durch Verfütterung ganz bestimmt aufgebauter Verbindungen eine Änderung des chemischen Aufbaues und damit des Zellstoffwechsels zu bewirken. Derartige Versuche müssen a priori aussichtslos sein, weil, wie wir gesehen haben, die Darmwand den Eintritt derartiger, körperfremder Stoffe vereitelt. Das einzellige Wesen ist gleichfalls ungeeignet zur Entscheidung solcher Fragen, weil auch es mit allen Hilfsmitteln ausgerüstet ist, um die Konstanz seiner chemischen Zusammensetzung zu erhalten. Man könnte höchstens daran denken, durch über lange Zeit ausgedehnte Zuführung derartiger Stoffe mit Umgehung des Darmkanals Einfluß auf die Körperzellen selbst zu gewinnen, denn es ist zu erwarten, daß diese im Laufe der Zeit die Fähigkeit, ihnen zugeführte, fremdartige Stoffe rasch zu verwandeln, zum Teil eingebüßt haben. Jedenfalls wäre dies der einzige Weg, um noch bei höher organisierten Wesen auf den Zellstoffwechsel selbst einzuwirken.

Es wird fast ganz allgemein angenommen, daß bei der Vererbung bestimmter Eigenschaften dem Zellkern eine ganz besondere Bedeutung zukommt, ja es wird ihm die ausschließliche Fähigkeit der Übertragung der Merkmale der Eltern zugeschrieben. Gewiß mit Unrecht, denn, obgleich das Protoplasma als scheinbar homogene, wenig differenzierte

---

[1]) *Th. W. Engelmann:* Über experimentelle Erzeugung zweckmäßiger Änderungen der Färbung pflanzlicher Chromophylle durch farbiges Licht (Bericht über Versuche von Dr. *N. Gaidukow*). Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1902**. Suppl. S. **333**. Vgl. auch Sitzungsberichte der Berliner Akad. d. Wissensch. **1902** und ferner: Vererbung künstlich erzeugter Farbenänderungen von Oscillarien. Verhandl. der physiol. Gesellschaft. Berlin. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. **1903**. S. 214.

Masse das Interesse der Histologen wenig fesselt, ist nicht einzusehen, weshalb es nicht mit seinem gewiß unendlich komplizierten Aufbau befähigt sein soll, an den genannten Prozessen mindestens teilzunehmen. Nach dieser Richtung ist der folgende Versuch von *E. Godlewski*[1]) von Interesse. Dieser Forscher befruchtete kernlose Stücke von Echinuseiern mit Spermatozoen von Antodon rosacea. Es gelang in einzelnen Fällen, die Entwicklung anzuregen. Selbst diese kernfreien Stücke entwickelten sich nicht nach dem Antodontypus. Wir erinnern zum besseren Verständnis dieses Versuches an die schon früher erwähnten Untersuchungen *Jacques Loebs*[2]), dem es in einer großen Zahl von Fällen gelang, Eier durch die Einwirkung bestimmter Salze in gewissen Konzentrationen zur spontanen Furchung zu bringen. Von größtem Interesse ist sein Befund, daß unter ganz bestimmten Bedingungen das Ei einer bestimmten Art, z. B. eines Seesterns, durch die Spermatozoen einer ganz anderen Art befruchtet werden kann. Wir wollen auf die Bedeutung dieser Befunde hier nicht weiter eingehen und nur kurz des Ausblicks gedenken, den *Loeb* selbst an seine Versuche knüpft. Er hält es nicht für unwahrscheinlich, daß die große Zahl von verschiedenartigen Wesen besonders der niederen Meerestiere aus Verhältnissen hervorgegangen sind, die den seinen Untersuchungen zugrunde liegenden Bedingungen entsprechen. Es ist wohl denkbar, daß im Laufe der Zeit in einzelnen Meeresgebieten die Zusammensetzung des Meerwassers sich so änderte, daß die Bedingungen zur Befruchtung der einen Art durch eine ganz andere gegeben waren. Wir führen diese Experimente nur an, um zu zeigen, auf welch mannigfaltigen Wegen der Biologe die Rätsel des Lebens zu lösen bestrebt ist. Gewiß darf man vorläufig die interessanten Resultate der Versuche *Loebs* noch keineswegs als eine Lösung des Problems der Eientwicklung auffassen oder gar hoffen, jetzt schon von diesen Grundlagen aus, einen Einblick in die Gesetze der Vererbung zu erhalten. *Loebs* Versuche beweisen nur, daß es gelingt, durch Änderung der Konzentration einer Salzlösung, in der das unbefruchtete Ei sich befindet, dieses zur Zellteilung anzuregen. Über das Wesen der Zellvermehrung und den Grund ihrer gesetzmäßigen Anordnung und der allmählichen Differenzierung ihrer Funktion sagen sie uns nichts aus. Auch *Godlewskis*

---

[1]) *E. Godlewski:* Die Hybridisation der Echinoideen- und Crinoideenfamilie. Anzeigen der Akad. d. Wissensch. zu Krakau **1905**. S. 501.

[2]) Wir verweisen noch besonders auf: *Jacques Loeb:* On a method by which the eggs of a sea-urchin (Strongylocentrotus purpuratus) can be fertilized with the sperm of a star-fish (Asterias ochracea). University of California Publications Physiol. **1**. Nr. 1. S. 1. 1903. — The fertilization of the egg of the sea-urchin by the sperm of the star-fish. Ebenda. **1**. 39. 1903. — Über die Befruchtung von Seeigeleiern durch Seesternsamen. *Pflügers* Archiv. **99**. 323. 1903. — Further experiments on the fertilization of the egg of the sea-urchin with sperm of various species of star-fish and a holothurian. Ebenda. **1**. 83. 1904. — Further experiments on heterogeneous hybridisation in echinoderms. Ebenda. **2**. 5. 1904 und *Pflügers* Archiv. **104**. 325. 1904. — Vgl. die weitere Literatur bei: *Emil Abderhalden:* Neuere Versuche über künstliche Parthenogenesis und Bastardierung. Archiv f. Rassen- und Gesellschaftsbiologie. Jg. **1**. 656. 1904.

Untersuchung vermag natürlich kein Licht in das Problem der Vererbung selbst zu werfen. Sie zeigt uns hingegen ganz klar und deutlich, daß es unrichtig ist, wenn der ganze Zellteilungsprozeß ausschließlich als Funktion des Zellkerns aufgefaßt und dem Protoplasma selbst nur eine passive Rolle zuerkannt wird. In der Eizelle muß in ihrer Gesamtheit, in ihrem ganzen Aufbau die Fähigkeit, sich zu teilen und sich zu vermehren, mehr als in irgend einer anderen Körperzelle vorhanden sein, wie ja auch die ganze Art der Zellvermehrung bis in alle Einzelheiten hinein bereits in ihr festgelegt ist. *Loebs* Versuche haben uns gezeigt, daß die Eizellen verschiedener Tierarten verschieden leicht zu dem Teilungsprozeß angeregt werden können. Die der einen Art entwickeln sich bis zu einer gewissen Stufe sozusagen von selbst, andere bedürfen eines geringen, andere eines bedeutenden Anreizes. Die ganze Entwicklung des Einzelwesens birgt tausend Rätsel in sich. Die Vorstellung, daß ein alter, seit Generationen immer und immer wieder vererbter Entwicklungsmodus vorliegt, dessen Bahnen ein- für allemal festgelegt sind, vermag das Wunderbare, das diesem ganzen Prozeß anhaftet, keineswegs einzuschränken. Wir können uns wohl eine Vorstellung von den Vorgängen machen, wenn z. B. bei einem fertig gebildeten Organismus irgend ein Gewebe regeneriert wird. Daß aus den Zellen einer Gewebsart andere mit derselben Funktion und demselben Aufbau hervorgehen, fällt uns weiter nicht auf, und daß der funktionellen Einheit auch eine morphologische entspricht, ist gleichfalls nicht wunderbar. Nach dem Stand unseres ganzen Wissens bleibt es dagegen rätselhaft, wie aus einer Zelle heraus all die mannigfaltigen, ganz verschieden zusammengesetzten Gewebe sich entwickeln können, und wie in jedem derselben ganz eigenartige chemische Vorgänge sich abspielen, als deren Ausdruck die verschiedenartigen Sekretions- und Stoffwechselendprodukte erscheinen. Wir wollen mit diesen Hinweisen nur hervorheben, daß weniger das morphologisch sehr mannigfaltige Bild der Entwicklung eines Einzelwesens unsere Sinne gefangen nimmt, als vielmehr die noch viel weiter gehende und unendlich viel kompliziertere Differenzierung des chemischen Aufbaus und der chemischen Prozesse der Einzelzellen.

Nun wissen wir, daß das Einzelwesen bei den höher organisierten Tierarten im speziellen nicht nur eine „Artentwicklung“ zeigt, sondern in seinen Anfängen sich auch Entwicklungsstufen geltend machen, die wir nur aus der Stammesgeschichte des tierischen Organismus heraus verstehen können. Es sei nur an die Anlage der Kiemenspalten resp. -Taschen erinnert, ein Entwicklungsstadium, das ja auch der menschliche Fötus durchläuft. Sollten sich nicht auch in der chemischen Zusammensetzung der Gewebe der einzelnen Perioden des Werdens Unterschiede bemerkbar machen, die gleichfalls geeignet sind, die ganze Gruppe der Wirbeltiere im speziellen auf einen gemeinsamen Grundplan zurückzuführen? Eine Antwort auf diese Frage verdanken wir *G. v. Bunge*.[1]) Er wies darauf hin,

[1]) *G. v. Bunge:* Der Kochsalzgehalt des Knorpels und das biogenetische Grundgesetz. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **28**. 452. 1899.

daß die landbewohnenden Wirbeltiere um so kochsalzreicher sind, in einem je jüngeren Entwicklungsstadium sie sich befinden. Es läßt sich dieser Umstand besonders gut bei der Vergleichung des Kochsalzgehaltes des Knorpelgewebes von Embryonen und von späteren Entwicklungsstadien derselben Spezies zeigen. Je älter das Tier wird, um so mehr sinkt auch der Gehalt an Natron und Chlor. Es muß seinen Grund haben, weshalb das Knorpelgewebe des Embryos an Kochsalz so reich ist. Diese Erscheinung ist um so auffallender, weil bekanntlich das Festland an diesem Salze arm ist, und die Kalisalze weit überwiegen. So zeigen denn auch die typischen Festlandbewohner, die Insekten, die in ihrer ganzen Stammesgeschichte gewiß stets unter denselben Bedingungen lebten, in ihrem Körper ein Verhältnis von Kali und Natron, das dem ihrer Nahrung annähernd entspricht. Der auffallend hohe Kochsalzgehalt des Knorpels in den jüngeren Entwicklungsstadien der festlandbewohnenden Wirbeltiere darf wohl genau ebenso wie das Auftreten der Kiemenspalten und anderer ganz vergänglicher Bildungen als eine stammesgeschichtliche Reminiszenz aufgefaßt werden. Es ist ja schließlich nicht auffallend, daß auch in der chemischen Zusammensetzung Anklänge an vergangene Zeiten zum Ausdruck kommen.

Nicht nur die Entwicklung des Einzelindividuums an und für sich führt zu mannigfachen Rätseln, auch im späteren Leben begegnen wir Vorgängen, die unserem Verständnis ihrem Wesen nach einstweilen vollständig entrückt sind. Wir sind uns gewohnt, anzunehmen, daß die Entwicklung des gesamten Organismus schließlich auf drei Keimblätter zurückzuführen ist. Wir können diese auch in ihrer chemischen Funktion und ihrem Aufbau wohl begrenzen, wenn auch ein und dasselbe Keimblatt, wie das Ektoderm, recht heterogene Gewebe aufbaut. Wir können uns auch denken, daß die Zellen jedes dieser drei Blätter unter sich bestimmte gemeinsame Züge tragen, und somit schließlich jede Einzelzelle imstande ist, für andere, die aus demselben Keimblatte hervorgegangen sind, einzutreten, ja sogar diese neuzubilden. Wir kommen jedoch mit der Annahme, daß den drei Keimblättern auch drei große Klassen differenter Zellen entsprechen, nicht aus. Sie müssen, wie unsere obigen Betrachtungen zeigen, auch alle zusammen wiederum gemeinsame Merkmale aufweisen. Wie sehr Körperzellen des erwachsenen Individuums noch die Fähigkeit haben, ihre ganze Zusammensetzung und damit ihre Funktion zu ändern, zeigt das folgende Experiment.[1]) Wird einem Wassersalamander die Linse vollständig exstirpiert, so findet man nach einiger Zeit an deren Stelle ein neugebildetes, vollkommen durchsichtiges Gebilde, das ganz der ursprünglichen Linse entspricht. Es ist nun von dem größten Interesse,

[1]) Vgl. u. a. *Vincenzo L. Colucci:* Sulla rigenerazione parziale dell' occhio nei tritoni, istogenesi e sviluppo. Memor. della R. accad. delle scienze dell' instit. di Bologna. Serie 5. T. **1**. 593. 1890 und *Gustav Wolff:* Entwicklungsphysiologische Studien. 1. Die Regeneration der Urodelenlinse. Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen. **1**. 380. 1895.

daß die Neubildung der Linse von den Epithelzellen der Iris ausgeht. Nun haben die Zellen dieses Organs die Aufgabe, möglichst undurchsichtig zu sein! Trotzdem vermehren sie sich nach dem Wegfall der Linse, formen ein neues Organ und bringen das Pigment, dem sie ihre Undurchsichtigkeit verdanken, zum Verschwinden! Hier müssen umfassende chemische Prozesse stattfinden. Die Zellen der Linse und die der Iris sind gewiß, ihrer ganz verschiedenen Funktion entsprechend, ganz verschieden aufgebaut. Gewiß ist auch ihr Stoffwechsel ein anderer.

Sehen wir so aus einem Gewebe ein anderes mit ganz verschiedenen Eigenschaften hervorgehen, das eine ganz neue Funktion übernimmt, so drängt sich uns unwillkürlich der Gedanke auf, ob nicht möglicherweise auch den pathologischen Neubildungen ganz ähnliche Prozesse zugrunde liegen. Gewiß werden die Zellen der neugebildeten Tritonlinse sich erneuern und fortdauernd stets nur gleichartige Zellen hervorbringen und voraussichtlich kaum mehr in Anlehnung an ihren früheren Beruf Pigment bilden. Ebenso ist es möglich, daß eine Körperzelle, wenn sie aus irgend einem Grunde in ihrem ganzen chemischen Aufbau und in ihrer ganzen Funktion von Grund aus alteriert ist, ihre Eigenart nun zähe beibehält, und auch ihre Abkömmlinge die Eigenschaften der Mutterzelle mit übernehmen, und so sich allmählich ein Zellkomplex entwickelt, der dem ganzen Organismus in seiner ganzen Funktion und seinem Stoffwechsel völlig fremdartig ist und dessen Stoffwechselendprodukte störend in den Ablauf des Zellstoffwechsels der übrigen Zellen eingreifen.

Ein Zusammenhang mit dem Mutterboden, auf dem diese eigenartigen Zellen — wir meinen besonders das Sarkom und das Karzinom — wachsen, scheint gewahrt zu bleiben, denn ihre Übertragbarkeit auf Organismen, die einer anderen Art angehören, wird vielfach bezweifelt. Es liegt uns ferne, in diesem Hinweise irgend eine Erklärung der Bildung dieser eigenartigen, atypischen Gewebsbildungen zu erblicken. Wir möchten nur hervorheben, daß mit der Weiterentwicklung unserer physiologisch-chemischen Kenntnisse uns neue Aufgaben erwachsen und auch bei diesen Problemen der rein morphologischen Forschung mit der Zeit ein mächtiger Bundesgenosse in der physiologischen Chemie erwachsen wird. Wenn es einst gelingen wird, den Stoffwechsel der Krebs- und Sarkomzelle mit dem der normalen Zellen zu vergleichen, dürfen wir gewiß auch einen genaueren Einblick in das Wesen dieser uns noch so rätselhaften Prozesse erwarten.

Wenn wir alles das, was wir über den Zellstoffwechsel zum Teil wissen und zum größeren Teil indirekt erschlossen haben, überblicken, dann erscheint es uns nicht unmöglich, daß bald da, bald dort in all den komplizierten Prozessen das eine oder andere Glied in der Kette der Einzelvorgänge fehlt oder doch mangelhaft funktioniert und so sich Ausfallserscheinungen zeigen, die schließlich auch vererbbar sein können oder auch nur insofern auf eine Übertragung hinweisen, als sie bei mehreren Familiengliedern auftreten. Wir erinnern an gewisse Stoffwechselano-

malien[1]), an die Cystinurie, die Alkaptonurie, an den Albinismus und schließlich auch an familiäre Typen von Ausfallserscheinungen im Gebiete des Nervensystems. Auch der Gicht, dem Diabetes dürften zum Teil ererbte, zum Teil erworbene Störungen in den Funktionen des Zellstoffwechsels in irgend einer Phase desselben zugrunde liegen. Wenn wir uns auch denken können, daß z. B. eine Anomalie im Eiweißabbau in der Weise vererbt wird, daß die Eizelle als Körperzelle des mütterlichen Organismus an dieser Störung mit teilnimmt, fällt diese Auffassung für die Übertragung vieler anderer Eigenschaften völlig weg. In dieser Beziehung gehört wohl mit zu dem Rätselhaften die Vererbung der Hämophilie, wie wir früher schon betont haben.

Wenn wir die Zelle in ihrem ganzen chemischen Aufbau betrachten und uns stets bewußt bleiben, daß in diesem ihre ganze Funktion begründet liegt, können wir uns wohl vorstellen, daß eine mangelhafte Organisation der Zelle nach irgend einer Richtung dem ganzen Organismus ein gewisses Gepräge gibt. Der Begriff der Disposition, der in der Pathologie eine so bedeutende Rolle spielt, ist gewiß begründet und in dem Funktionszustande gewisser Zellgruppen zu suchen, wenn nicht gar ein gemeinsamer Grundzug den gesamten Zellstaat des Körpers beherrscht und so uns das ganze Individuum als funktionell minderwertig erscheinen läßt. Gewiß dringen wir mit solchen Vorstellungen, die jeder experimentellen Grundlage entbehren, in das Wesen der „Disposition“ nicht ein; es erscheint uns trotzdem angebracht, auch hier die Alteration der chemischen Vorgänge in den Zellen selbst als in Betracht kommende Ursache hervorzuheben.

Kehren wir nun wieder zurück zu der Abgrenzung des Begriffes der Art auf Grund der physiologisch-chemischen Forschung. Wir haben nur einige wenige der best durchforschten Eigenarten der verschiedenen Tierspezies erwähnt. Wir könnten ihre Zahl leicht vermehren. Einige Hinweise mögen genügen. Wir wissen, daß der Gesamtstoffwechsel verschiedener Tierarten ein verschiedener ist. Zum Teil hängt dies natürlich mit der verschiedenartigen Nahrung zusammen. So wird selbstverständlich der Urin eines Pflanzenfressers ganz anders zusammengesetzt sein, als derjenige des reinen Fleischfressers und dieser wiederum sich von dem der Omnivoren unterscheiden. Aber auch in der Gruppe derselben Tiergattung finden wir Unterschiede. Wir erinnern ganz speziell an den Gehalt des Hundeharns an Kynurensäure. Auch im übrigen treffen wir auf Merkmale, die geeignet sind, die Tatsache, daß jeder Tierart ein eigenartiger Zellstoffwechsel zukommt, zu festigen. Wir erinnern z. B. an die verschiedene Zusammensetzung der Galle einander ganz nahe stehender Tierarten. Wir zweifeln nicht daran, daß auch individuelle Unterschiede bestehen. Einen Hinweis nach dieser Richtung ergibt der Umstand, daß jedem Einzelindividuum

[1]) Vgl. u. a. *Archibald E. Garrod:* Über chemische Individualität und chemische Mißbildungen. *Pflügers* Archiv. **97**. 410. 1903.

ein ganz bestimmter endogener Harnsäurewert zukommt. Auch die eigenartige Farbe der Haut, der Haare, der Augen usw. ist der Ausdruck eines spezialisierten eigenartigen Stoffwechsels bestimmter Zellkomplexe. Jedes Individuum besitzt seinen eigenen ganz spezifischen Geruch. Den Menschen selbst bleibt diese Tatsache meist verborgen, dagegen beweist das Verhalten der ausgeprägten Geruchstiere, wie z. B. der Hunde, klar und deutlich, daß derartige Beziehungen bestehen müssen, denn sonst wäre es diesen ganz unmöglich, die Spur ihres Herrn aus vielen anderen mit Sicherheit herauszufinden.

Ins Unermeßliche steigert sich die Artdifferenzierung bei den niederen Tierarten und speziell den Arthropoden! Welche Fülle von Farben, welche Pracht in der Gruppe der Schmetterlinge, der Käfer usw.! Jeder einzelne Farbstoff ist nichts weiteres als der Ausdruck eines ganz bestimmten Chemismus der ihn produzierenden Zelle. Derselben Erscheinung begegnen wir in der Pflanzenwelt, deren Blütenpracht uns ebenfalls eine ungeahnte Fülle von eigenartig modifizierten chemischen Vorgängen klar zutage fördert. Gewiß bestehen zwischen den Farbstoffen, die die Pflanzenwelt hervorbringt, und denjenigen der von ihnen lebenden tierischen Organismen innige Beziehungen, die besonders dann zum Ausdruck kommen, wenn es sich um die Erwerbung eines Schutzstoffes handelt. Es wäre von höchstem Interesse, die Farbstoffe der Mimicry mit der ihrer Futterpflanze zu vergleichen. Es sei auch auf die so unendlich mannigfaltigen Giftstoffe hingewiesen, die die Vertreter der verschiedenen Tierklassen zum Teil als Waffe, zum Teil zu anderen Zwecken produzieren.

Die Spezifizität des Zellstoffwechsels geht weit über die differenzierten Einzelwesen hinaus. Sie betrifft auch Einzelzellen! Wir verweisen nach dieser Richtung nur auf die für jede Bakterienart so spezifischen Stoffwechselprodukte, vor allem der Toxine.

Auch indirekt läßt sich die mannigfaltige, ganz spezifische Organisation der Zellen bestimmter Tierarten erschließen. So aus ihrem Verhalten gegen bestimmte Gifte. So wissen wir, daß der an Morphium nicht gewöhnte Mensch meist schon nach der Einnahme von 2 *cg* in Schlaf versetzt wird, während beim Huhn die zehnfache Menge nicht die geringste schlaferregende Wirkung hat. Eine erwachsene Ziege verträgt 20 *g* salzsaures Morphium, ohne daß Schlaf sich meldet, obgleich andere Vergiftungssymptome bestehen. Während Atropin für die Menschen ein heftiges Gift darstellt, sind die Kaninchen völlig immun dagegen. Sie können sich unbeschadet von den Blättern der Tollkirsche ernähren. Es ist ferner ja auch bekannt, daß nicht alle Tierarten gleich gute Nährböden für die pathogenen Bakterien abgegeben, und daß verschiedene Organismen ganz verschieden auf bestimmte Infektionen reagieren.

Wenn wir alle diese Einzelheiten zusammenfassen, dann erkennen wir erst, wie mannigfaltig die Prozesse sind, die jeder einzelnen Art und jedem einzelnen Individuum ihr Gepräge geben. Ein unermeßliches, noch fast gar nicht beackertes Feld der Forschung liegt vor uns. Neue Frage-

stellungen und neue Methoden werden immer feinere und immer exaktere Abgrenzungen des Begriffes der Art und weit über diese hinaus des Begriffes des Einzelindividuums ergeben. Der rein morphologisch abgegrenzte Arten-, Familien- und Klassenbegriff wird fallen. Die vergleichend physiologisch-chemische Forschung wird in Zukunft die Führung übernehmen und die Resultate der rein morphologischen Forschung kontrollieren.

Wir müssen noch eines wichtigen Gebietes gedenken, das mehr und mehr der physiologischen Chemie sich anlehnt. Wir meinen die Pharmakologie. Längst begnügen wir uns nicht mehr, die Wirkungen der einzelnen Verbindungen festzustellen. Wir wollen durch vergleichende Versuche erfahren, ob die oder jene Gruppe das wirksame Prinzip darstellt, und ob die Verbindung als solche oder erst, nachdem sie im Körper umgewandelt worden ist, ihre Wirkung entfaltet.[1]) Schließlich interessiert uns in jedem Einzelfalle die Frage, wie die eingeführte Substanz abgebaut wird, und in welcher Form sie den Körper verläßt. Umgekehrt fesselt unser Interesse in jedem Einzelfalle, in welcher Weise der Körper auf die Einwirkung bestimmter Verbindungen reagiert. Auch hier kommen unzählige ganz spezifische Zellreaktionen zum Ausdruck, und fortwährend werden wir auch hier auf die funktionelle Verschiedenheit der Zellkomplexe verschiedener Organe hingewiesen. Noch liegt diese Forschung zum Teil in ihren Anfängen! Es fehlen uns die Methoden, um jeder einzelnen Verbindung im Körper von Zelle zu Zelle zu folgen. Wir möchten gerne wissen, ob die verschiedenartigen Körperzellen eine verschiedene Affinität zu bestimmten eingeführten Produkten besitzen, und ob vielleicht die spezifische Reaktion des Organismus der Ausdruck eines Auswahlvermögens einzelner Gewebszellen darstellt. Andrerseits interessiert uns von Fall zu Fall die Frage, wie der tierische Organismus sich der Einwirkung all der verschiedenartigen, ihm fremden Stoffe erwehrt. Wir sind bei unseren Betrachtungen der Zellfunktionen fortwährend auf dieses Problem gestoßen und haben gesehen, auf wie mannigfache Weise der tierische Organismus seine Zellen vor der Einwirkung körperfremder Stoffe schützt. Bald oxydiert er die eingeführten Stoffe, bald reduziert er sie, bald kuppelt er sie, sei es direkt, sei es nach vorbereitenden Eingriffen, mit verschiedenen Verbindungen seines intermediären Zellstoffwechsels. Wir erinnern an das Glykokoll, die Schwefelsäure, den Harnstoff und die Glukuronsäure.[2]) Wir wissen auch, daß den Proteïnen selbst eine große Rolle bei diesen Prozessen zukommt. Sie verbinden sich mit vielen eingeführten Stoffen und bilden

[1]) Es sei auf die interessante Zusammenstellung von *Sigmund Fraenkel:* Die Arzneimittelsynthese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chemischem Aufbau und Wirkung, 2. Auflage, Berlin, Julius Springer, 1906, verwiesen. — Vgl. auch: *H. Bechold* und *P. Ehrlich:* Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Desinfektionswirkung. Ein Beitrag zum Studium der „inneren Antisepsis". Zeitschrift für physiol. Chemie. **47.** 173. 1906.

[2]) Wir verweisen besonders auf *Emil Fromm:* Die chemischen Schutzmittel des Tierkörpers bei Vergiftungen. Karl J. Trübner. Straßburg 1903.

mit ihnen unlösliche Verbindungen. Gar oft bedeutet diese Bindung allerdings den Zusammenbruch der Zelle! Das Zelleiweiß ist funktionsunfähig geworden. Die Wirkung einer großen Zahl von Giften trifft sich in ihrer Affinität zu den Gewebs- und Zellproteïnen. Auch hier zeigen sich gewisse spezifische Unterschiede je nach der Zellart und den an ihrem Aufbau beteiligten Proteïnen. Es sei nach dieser Richtung auch an die verschiedene Färbbarkeit der Zellen verschiedener Gewebe erinnert, als deren Ursache in letzter Linie gleichfalls ihr verschiedenartiger chemischer Aufbau hervorzuheben ist. Er ist es, der all die mannigfaltigen Funktionen der verschiedenen Zellarten und damit der einzelnen Organe bedingt und auf ihm beruhen auch all die mannigfaltigen, eben berührten Reaktionen, sei es daß die Zelle dabei eine aktive Rolle spielt, sei es, daß mehr passiv ihre ganze Struktur zum Ausdruck kommt.

Vorlesung XXX.

Ausblicke.

II.

Bei der Besprechung der Grenzen der physiologisch-chemischen Forschung haben wir gesehen, daß solche nur künstlich gezogen werden können und ihr Gebiet ein unermeßliches ist. Mehr und mehr macht sich die Tendenz geltend, früher einst scharf getrennte Forschungsgebiete auf eine gemeinsame Basis zurückzuführen. Es gilt dies ganz besonders von dem Gebiete der Pathologie, das sich mehr und mehr der Physiologie anzugliedern beginnt. In der Tat sind pathologische Prozesse in gewissen Grenzen nichts weiteres als physiologische Funktionen unserer Körperzellen unter ganz bestimmten Bedingungen. Es gilt dies ganz besonders von einer Gruppe von Vorgängen, die das Interesse des Pathologen wie des Physiologen in gleichem Maße fesselt, nämlich der Bildung bestimmter Stoffe als Antwort der Körperzellen auf bestimmte, auf sie einwirkende Produkte. Wir sind diesen Vorgängen schon wiederholt begegnet. Einmal haben wir gesehen, daß der tierische Organismus auf die Einführung von Fermenten mit der Bildung von sog. Antifermenten antwortet, d. h. seine Zellen bilden Stoffe, welche deren Wirkung verhindern. Zum zweiten Male stießen wir auf dieses Problem bei der Betrachtung der sog. biologischen Reaktion. Auch bei dieser handelt es sich um die Bildung ganz bestimmter Stoffwechselprodukte. Das Bedeutungsvollste bei diesen Prozessen ist der Umstand, daß die entstandenen Stoffe ganz spezifisch wirken. Hier kommen wir unwillkürlich auf einen schon erwähnten analogen Vorgang zurück. Es ist bekannt, daß der menschliche und tierische Organismus der Infektion mit bestimmten pathogenen Bakterien nicht nur widerstehen kann, sondern, daß er, nachdem er ihren Angriff siegreich abgeschlagen hat, nun ganz eigentümliche Eigenschaften besitzt, die es denselben Bakterien ganz unmöglich machen, ihre Wirkung zum zweiten Male innerhalb einer bestimmten Zeit zu entfalten. Es gilt dies natürlich nur für bestimmte Infektionskrankheiten. Nicht alle hinterlassen einen solchen Zustand. Es kommt dies schon darin zum Ausdruck, daß die einen Infektionskrankheiten, z. B. die Lungenentzündung, mehrmals überstanden werden, während man an anderen, wie z. B. an Typhus, an Schar-

lach, gewöhnlich nur einmal erkrankt. Auch hier fällt vor allem die weitgehende Spezifizität in die Augen. Am besten demonstriert dies das folgende Beispiel. Durch das Experiment können wir feststellen, welche Menge von Cholerabakterien nötig ist, um ein Meerschweinchen von einem bestimmten Alter und Gewicht zu töten. Wählen wir ihre Menge geringer, so wird das Tier nur erkranken, sich jedoch allmählich wieder erholen. Dieses Meerschweinchen hat nun eine ganz neue Eigenschaft erworben, die es scharf von den übrigen nicht behandelten Tieren derselben Art unterscheidet. Wir sprechen ganz allgemein von einer erworbenen Immunität. Diese äußert sich in folgendem. Einmal kann das immunisierte Meerschweinchen jetzt mit der sonst tödlichen Menge von Cholerabakterien infiziert werden, ohne daß es erkrankt. Bringt man diesem Tiere die Bakterien in die Bauchhöhle und entnimmt derselben dann kurze Zeit darauf etwas Flüssigkeit, dann bemerkt man unter dem Mikroskop ein ganz eigenartiges Bild. Die Cholerabakterien haben ihre lebhafte Beweglichkeit eingebüßt und bilden kleine Kügelchen, die zum Teil zu Klümpchen zusammengeballt sind. Ein ganz anderes Bild liefert ein Kontrolltier, dem die Cholerabakterien zum ersten Male einverleibt werden. Hier sehen wir diese Organismen in lebhaftester Bewegung. Wir müssen annehmen, daß das immunisierte Tier in seinem Körper Stoffe besitzt, welche die Cholerabakterien schädigen und ihre Tätigkeit verhindern. Es läßt sich diese Erklärung durch den folgenden, zuerst von *R. Pfeiffer*[1]) ausgeführten Versuch noch zwingender gestalten. Wird nämlich mit den Cholerabakterien zugleich Serum eines immunisierten Tieres in die Bauchhöhle eines nicht vorbehandelten Tieres gebracht, dann tritt wiederum dieselbe Erscheinung ein, welche wir als charakteristisch für das mit Cholerabakterien schon einmal infizierte Tier erkannt haben. Die Cholerabakterien werden wieder rasch unbeweglich und formen sich zu Kügelchen um. Wie schließlich *M. Gruber*[2]) zeigte, läßt sich dieses Phänomen auch im „Reagenzglas" demonstrieren, indem man zu einer Aufschwemmung von Cholerabakterien Serum von einem gegen Cholera immunisierten Tiere bringt. Man sieht

[1]) *R. Pfeiffer:* Untersuchungen über das Choleragift. Zeitschr. f. Hygiene. **15**. 268. 1894. — Studien zur Cholera-Ätiologie. Ebenda. **15**. 268. 1894. — Über die spezifischen Antikörper der Cholera. Ebenda. **20**. 217. 1895. — Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 7 u. 8. 97. 119. 1896. — *R. Pfeiffer* und *Kolle:* Über die spezifische Reaktion der Typhusbazillen. Zeitschr. f. Hygiene. **21**. 203. 1896. — *R. Pfeiffer* und *Wassermann:* Untersuchungen über das Wesen der Cholera-Immunität. Ebenda. **14**. 46. 1893. — *R. Pfeiffer* und *Marx:* Untersuchungen über die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe. Deutsche med. Wochenschr. S. 47. 1898; Zeitschr. f. Hygiene. **27**. 272. 1898. Vgl. auch Deutsche med. Wochenschr. Nr. 31. 489. 1898.

[2]) Vgl. *Max Gruber:* Theorie der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprozesse. Münchener med. Wochenschr. S. 206. 1896. — *Max Gruber* und *H. E. Durham:* Eine neue Methode zur raschen Erkennung der Choleravibrionen und Typhusbazillen. Münchener med. Wochenschr. S. 285. 1896. — *Max Gruber:* Zur Theorie der Agglutination. Ebenda. Nr. 41. S. 1329. 1899. — Vgl. auch *Rudolf Kraus:* Über spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus- und Pestbouillonkulturen. Wiener klin. Wochenschr. Nr. 32. 1897.

unter dem Mikroskop, daß die Cholerabakterien sofort ihre Beweglichkeit verlieren und zu Klümpchen sich vereinigen. Man spricht von einer „Agglutination“. Ihr Eintritt zeigt sich schon rein äußerlich, indem die vorher diffus trübe Flüssigkeit sich klärt und zugleich am Boden des Gefäßes ein Niederschlag erscheint. Es ist nun von höchstem Interesse, daß eine ganz spezifische Reaktion vorliegt, und zwar insofern, als es nicht gelingt, einen Einfluß auf die Cholerabakterien durch das Serum eines Tieres zu gewinnen, das irgend eine andere Infektion überstanden hat. So wird ein Tier, das gegen Typhusbakterien immun geworden ist, niemals ein Serum besitzen, das auf Cholerabakterien einwirkt, und ganz ebenso wird das Serum eines gegen Cholera immunisierten Tieres auf Typhusbakterien ohne den geringsten Einfluß sein.

Der tierische Organismus bildet nicht allein spezifische Schutzstoffe gegen Bakterien, sondern auch gegen deren Gifte. So zeigt die Flüssigkeit, auf der Diphtheriebazillen gewachsen sind, nach dem Abfiltrieren der Bakterien toxische Eigenschaften. Das Diphtherietoxin wirkt schon in kleinen Dosen. Es gelingt auch hier, durch allmählich ansteigende Dosen dieses Giftes Versuchstiere zu immunisieren, so daß sie relativ ganz gewaltige Mengen des Diphtherietoxins ertragen.[1]) Wir müssen es uns hier versagen, auf all die auch biologisch so hochinteressanten Fragestellungen, die sich aus diesen Beobachtungen ergeben, einzugehen. Wir können nur hervorheben, daß durch die Bakterien dem Körper Stoffe geliefert werden, die wir allgemein als Toxine bezeichnen. Diese greifen schädigend in den normalen Zellstoffwechsel ein. Sie werden zum Teil von den Bakterien beständig abgegeben, zum Teil halten diese die genannten Produkte in ihrem Zellverbande fest. Im letzteren Falle gelangen sie erst mit dem Absterben der Mikroorganismen zur Wirkung. Es ist fraglich, ob man berechtigt ist, diese beiden Gruppen von Giftstoffen als prinzipiell verschieden zu betrachten. Es ist möglich, daß die abgegebenen Toxine als Stoffwechselendprodukte zu betrachten sind. Es ist jedoch ebensogut denkbar, daß ein Vorgang vorliegt, der viel eher in die Gruppe der Sekretionsprozesse gehört. Unter diesem Gesichtspunkte ist es viel leichter verständlich, weshalb die Mikroorganismen so hoch komplizierte Stoffe ausscheiden, während die Vorstellung, daß die Toxine Stoffwechselendprodukte sind, deshalb zweifelhaft erscheint, weil wir als solche Stoffe zu betrachten gewöhnt sind, welche ihrer ganzen Entstehung entsprechend möglichst wenig Spannkräfte mit sich fortführen, d. h. tiefe Abbaustufen vorstellen. Auch die auffallend ausgesprochene Spezifizität der Toxine ist viel eher mit der Annahme eines typischen Sekretionsvorganges vereinbar. Wir hätten in diesem Falle Produkte vor uns, die wir in Analogie mit den Fermenten setzen können. Die abgegebenen Toxine würden den „ungeformten“, die im Zellverbande verbleibenden den „geformten“ Fermenten entsprechen.

---

[1]) *E. Behring:* Untersuchungen über das Zustandekommen von Diphtherie-Immunität bei Tieren. Deutsche medizin. Wochenschr. 1890. — *E. Behring* und *Kitasato:* Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität bei Tieren. Ebenda. 1890.

So gut diese Unterscheidung bei den Fermenten eine nur rein äußerliche ist und nichts mit ihrem Wesen und ihrer Wirkungsart zu tun hat, dürften auch die frei abgegebenen Toxine und die in der Zelle festgehaltenen eine Einheit bilden. Wir möchten die Gegenüberstellung von Toxin und Ferment selbstverständlich als eine nur rein äußerliche betrachten. Sie soll für die Beurteilung des Wesens der ersteren nicht bindend sein. Über die Natur der Toxine wissen wir nichts Sicheres. Man rechnet sie in die Gruppe der Eiweißkörper und wohl mit Recht, denn nur bei dieser Klasse von Verbindungen können wir uns in ihrem Aufbau eine so mannigfaltige Gestaltung denken, wie sie den einzelnen Toxinen zukommen muß. Wir sind aus den gleichen Gründen schon bei den Fermenten zu dem Schlusse gekommen, daß auch sie den Eiweißkörpern nahestehen und wahrscheinlich Umwandlungsprodukte der Zellproteïne darstellen. Wie die Fermente spezifisch wirken, so haben auch die Bakteriengifte ganz genau abgestimmte Eigenschaften. Wir kennen Giftstoffe, die von höher organisierten Pflanzen und auch von Tieren geliefert werden und in ihrer Wirkungsart ganz ähnlichen Gesetzen folgen, wie die Bakterientoxine. Wir erinnern an das Ricin aus der Ricinuspflanze (Ricinus communis) und das Abrin, das aus den Samen von Abrus precatorius, den Jequiritysamen, gewonnen wird. Beide sind außerordentlich giftig, und es läßt sich gegen sie auch eine Immunität herstellen.[1]) Zu dieser Gruppe von Stoffen gehören auch die Schlangengifte. Derartige Giftstoffe enthalten ferner die Kröten in der Haut und im Blut, sie sind auch bei der Kreuzspinne aufgefunden worden. Schließlich sei noch erwähnt, daß auch das Aalblut ein in diese Gruppe gehörendes Toxin enthält. Gewiß ist die Zahl der pflanzlichen und tierischen Gifte unendlich viel größer und mannigfaltiger. Über keines derselben vermögen wir vorläufig ein Bild seines Aufbaues zu geben, ja wir müssen sogar hervorheben, daß wohl noch keines dieser Gifte je in reinem Zustand erhalten worden ist. Es ist ganz klar, daß dieser Umstand auf die gesamte Forschung im Gebiete der Toxine und der Antitoxine nicht ohne Einfluß sein kann. Wir sind auch heute noch nicht imstande, mit der Schärfe, wie wir es verlangen müssen, ein klares Bild der Toxinwirkung und der Ursache der Art der Antitoxinbildung zu entwerfen. Wir sind ausschließlich auf Hypothesen angewiesen, die erst dann der Wirklichkeit weichen können, wenn es gelingt, wenigstens für eines dieser Toxine die Konstitution festzustellen. Es ist nach unseren Erfahrungen über die Fermentwirkung sehr wahrscheinlich, daß das Antitoxin dem Toxin in seinem Aufbau recht ähnlich ist. Es geht dies schon aus den ganz spezifischen Beziehungen dieser beiden Produkte zueinander hervor. Es ist von der größten Bedeutung für die ganze Auffassung des modernen Ausbaues der Toxin- und Antitoxinlehre, daß mit voller Schärfe erkannt wird, an welcher Stelle die Tatsachen aufhören, und an welcher

---

[1]) *Paul Ehrlich:* Experimentelle Untersuchungen über Immunität. Deutsche med. Wochenschr. 976. 1218. 1891 und: Zur Kenntnis der antitoxischen Wirkung. Fortschritte der Medizin. 41. 1897.

das Gebiet der Spekulation beginnt, denn nirgends ist diese Grenze in jüngster Zeit so verwischt worden, wie gerade hier. Diese volle Klarheit, welche wir im Interesse eines gesunden Fortschrittes dieses Wissenszweiges verlangen müssen, ist deshalb von besonderem Werte, weil eine der fruchtbarsten und ertragreichsten Hypothesen zur Zeit unsere ganze Vorstellung über das Wesen der Toxinwirkung und der Antitoxinbildung beherrscht. Wir meinen die Theorie, die *Paul Ehrlich* der ganzen Forschung zugrunde gelegt hat, und an die mit ungeahnter Schnelligkeit Beobachtung an Beobachtung und Befund an Befund sich reihte.

Diese Hypothese ist ganz allgemein unter dem Namen der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie bekannt.[1]) *Ehrlich* wollte mit seiner Theorie, die sich übrigens eng an chemische Vorstellungen anlehnt, nur die großen Lücken, die aus der Unkenntnis des chemischen Aufbaus der Toxine sich ergeben, überbrücken. Er macht sich über die Natur der wirksamen Gruppen bestimmte Vorstellungen. An Stelle der chemischen Konstitution treten vorläufig bestimmte Namen, die mit dem Fortschritt unserer Kenntnisse durch bestimmte Formelbilder wohl dereinst ersetzt werden dürften. *Paul Ehrlich* hat nicht nur in dem großen Gebiete mit Hilfe seiner geistreich erdachten Theorie viele Prozesse, die scheinbar ganz unabhängig nebeneinander zu verlaufen schienen, in mannigfache Wechselbeziehungen gebracht, seine Theorie hat außerdem den großen Vorzug, daß auf ihrer Grundlage Glied um Glied aus der verworrenen Kette von Vorgängen sich loslösen ließ und so allmählich ein fortlaufendes Bild von Einzelvorgängen vor unseren Augen erstand. Fragestellung häufte sich auf Fragestellung und allmählich ist ein ganz neues Gebäude erstanden, das all die mannigfaltigen Prozesse, welche in irgend welchen Beziehungen zu der Bildung von Antikörpern stehen, unter ein Dach bringt. Uns scheint die Forschung *Ehrlichs* noch deshalb von größter Bedeutung, weil er die einst gezogene, sehr scharf abgesteckte Kluft zwischen pathologischen und physiologischen Vorgängen im tierischen Organismus in rascher Reihenfolge an so zahlreichen Stellen überbrückt hat, daß eine Grenze gar nicht mehr zu erkennen ist. Er hat darauf hingewiesen, daß die Bildung der Antikörper in direkter Beziehung zum Zellstoffwechsel steht. Wir wollen, um diese Verhältnisse klarzulegen, mitteilen, wie *Ehrlich* sich die Assimilation der Nahrungsstoffe durch die Zelle vorstellt. Die einzelne Zelle vermag nur diejenigen Stoffe aufzunehmen und ihrem Bau anzugliedern, die ihrem gesamten Aufbau entsprechen. Sie müssen in das ganze Gefüge der Zelle hineinpassen. Das Protoplasma besitzt chemisch wirksame Gruppen, welche zu solchen bestimmter Anordnung der Nahrungsstoffe eine maximale Affini-

[1]) Es seien zu weiteren Studien empfohlen: *Rostoski:* Zur Kenntnis der Präzipitine. A. Stubers Verlag. Würzburg 1902. — *Carl Oppenheimer:* Toxine und Antitoxine. Gustav Fischer. Jena 1904. — *Paul Th. Müller:* Vorlesungen über Infektion und Immunität. Gustav Fischer. Jena 1897. — *Ludwig Aschoff: Ehrlichs* Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Gustav Fischer. Jena 1902. — *Paul Römer:* Die *Ehrlich*sche Seitenkettentheorie und ihre Bedeutung für die medizinischen Wissenschaften. Alfred Hölder. Wien 1904.

tät haben, und diese an die Zelle verankern. Diese Gruppen nennt nun *Paul Ehrlich* Seitenketten oder Rezeptoren. Wir können uns auf Grund dieser Theorie wohl ein Bild machen, weshalb gewisse Zellen diesen und jenen Stoff verschmähen, und wiederum andere Produkte assimilieren. Man könnte versucht sein, aus dieser Annahme gewissermaßen eine rein chemische Erklärung des Assimilationsvorganges herauszulesen. Wir würden mit einer solchen Auffassung einen schweren Irrtum begehen. Wir können uns wohl vorstellen, daß eine chemische Verbindung, z. B. der Benzolkern, Seitenketten trägt, und diese mit anderen Komplexen in Reaktion treten. Es entsteht eine neue Verbindung, mit deren Bildung die Reaktion meist zum Abschluß kommt. Ganz anders verhält sich die Zelle. Sie verbraucht beständig Material und muß fortwährend neue Seitenketten bilden, denn stets tritt von neuem an sie die Anforderung heran, Nahrungsstoffe aufzunehmen, d. h. es müssen immer wieder neue Gruppen zur erneuten Bindung von Nahrungsstoffen vorhanden sein. Es ergibt sich aus dieser Betrachtung, daß die „Seitenketten", wie sie sich *Ehrlich* vorstellt, einstweilen nicht unmittelbar mit unseren rein chemischen Vorstellungen verknüpft werden dürfen. Sie sind rein hypothetischer Art und schließen vorläufig durchaus keine festere Anschauung in sich. Nehmen wir an, daß die verschiedenartigen Zellen verschieden aufgebaute Seitenketten besitzen, so kommen wir zum Begriff der Spezifizität der Zellen. Wir möchten auch an dieser Stelle unsere Vorstellung streifen, daß durch die Verdauung die verschiedenartig aufgebauten Nahrungsstoffe völlig zerlegt und im Darm in gleichartige Produkte umgewandelt werden. Nur von diesem Gesichtspunkte aus ist die Anschauung *Ehrlichs* in allen Teilen verständlich. Den spezifischen Gruppen der Körperzellen müssen solche der Nahrungsstoffe entsprechen und diese letzteren werden bei der Assimilation erst geprägt!

Gehen wir nun auf Grund dieser Vorstellungen über zu der Bildung der Antitoxine auf Grund der Seitenkettentheorie! Wir haben bereits betont, daß die Giftstoffe, die die Bakterien liefern, wahrscheinlich den Proteïnen sehr nahe stehen. Es ist denkbar, daß ihnen ganz ähnliche Atomgruppierungen zukommen, wie den Nahrungsstoffen, und daß sie aus diesem Grunde an bestimmte Zellen gebunden werden. In dem Momente, in dem eine solche Verankerung eines Toxins stattfindet, ist dieser Zelle die Fähigkeit benommen, an der Stelle, an der das Toxin sich festgesetzt hat, Nahrungsstoffe zu fixieren. Ist die Zelle durch den Giftstoff nicht dauernd geschädigt, so wird sie durch Neubildung von Seitenketten den erlittenen Schaden wettzumachen suchen. Nun findet offenbar unter diesen Umständen aus irgend einem Grunde eine Überproduktion von Seitenketten statt, und zwar in solchem Maße, daß sie am Protoplasma gar nicht alle Platz haben, und deshalb abgestoßen werden und im Blute zirkulieren. Nun müssen wir daran erinnern, daß einmal diese neuen Seitenketten derjenigen in ihrem ganzen Aufbau entsprechen müssen, an die das Toxin sich anlagerte. Diese „erste" Seitenkette selbst nun, an die, um es zu wiederholen, das Toxin bei

seinem Transport im Organismus sich verankert hat, muß unbedingt eine bestimmte Affinität zu diesem gehabt haben. Aus diesem Grunde müssen die im Blute zirkulierenden, analog gebauten Seitenketten ebenfalls die Fähigkeit haben, Toxine zu bilden und unschädlich zu machen, ehe sie an die Zelle herantreten können. Es handelt sich nach diesen Vorstellungen somit nicht um eine von Grund ausgehende Neubildung bei der Antitoxinbildung — die freien Seitenketten sind nichts weiteres als das Antitoxin —, sondern um eine Wiederholung eines der Zelle schon geläufigen Prozesses. Er gehört mit in das Gebiet der Sekretion der einzelnen Zelle, auf die wir die Aufmerksamkeit schon wiederholt gelenkt haben. Es ist uns ganz unmöglich, auf die Tatsachen einzugehen, welche diese Annahme *Ehrlichs* stützen. Wir wollen nur erwähnen, daß für verschiedene Bakteriengifte, so z. B. für das Tetanusgift, eine Bindung an Gewebszellen erwiesen ist, und wir andrerseits auch Gifte kennen, die eine ganz spezifische Affinität zu bestimmten Geweben erkennen lassen. So ist es bekannt, daß das Abrin zu den Gewebsbestandteilen der Konjunktiva eine große Verwandtschaft besitzt. *Ehrlich* bezeichnet die Gruppe des Toxinmoleküls, die sich mit der Seitenkette der Zelle oder den freien Seitenketten, den Antitoxinen bindet, als haptophore Gruppe. Es ist klar, daß, wenn diese Vorstellung der Bindung von Toxin und Antitoxin richtig ist, stets eine bestimmte Menge des letzteren nur eine bestimmte des ersteren binden kann. Der ganze Prozeß muß gewissermaßen einem Neutralisationsvorgange entsprechen.

Außer der haptophoren Gruppe besitzt nun das Toxin noch eine toxophore. Diese ist die Trägerin der spezifischen Giftwirkung des Toxins. Daß diese Annahme verschiedener Gruppen im Toxinmolekül begründet ist, beweist u. a. der Umstand, daß es gelingt, eine Antitoxinbildung auch dann anzuregen, wenn die toxophore Gruppe zerstört ist. Sie selbst hat mit der Immunitätsreaktion des Organismus nichts zu tun. Es kommt nach dieser Richtung nur die haptophore Gruppe in Betracht. Ist diese beseitigt, z. B. durch Antitoxin, dann ist das Toxin zur Immunisierung ungeeignet geworden.

Nach diesen Vorstellungen muß jede Körperzelle befähigt sein, Antitoxine zu bilden. Es ist diese Annahme nicht durchaus nötig. Es ist ja auch denkbar, daß einzelne Zellkomplexe in besonderem Maße die Fähigkeit besitzen, Toxine zu binden, und in der Tat scheint hier von Fall zu Fall in bestimmten Grenzen eine Auslese stattzufinden. Wenn wir den Kern der ganzen Lehre der Bildung der Antitoxine erfassen, dann erscheint uns ihre Entstehung als ein den gewöhnlichen Stoffwechselprozessen der Zelle ganz analoger Vorgang. Wir können uns wohl vorstellen, daß durch den Eintritt des Toxins der gesamte Zellstoffwechsel so verändert wird, daß nun eine Überproduktion von Seitenketten stattfindet. Immerhin erscheint diese Annahme als eine Hilfshypothese, welche den Grundgedanken, der ja ebenfalls nur hypothetischer Art ist, stützen muß. Es ist wohl möglich, daß an eine solche Massenproduktion bestimmter Atomgruppen und ihre Ausstoßung aus dem Verband der Zelle gar nicht gedacht zu werden braucht. Wir möchten die Aufmerksamkeit auf einen von uns eingehend

erörterten Vorgang lenken. Wir beobachten fortwährend, wie aus der Kohlensäure der Luft, sobald sie in chromophyllhaltige Pflanzenzellen eindringt, beständig Produkte hervorgehen, die total andere Eigenschaften zeigen. Sie sind vor allen Dingen optisch aktiv und besitzen in ihrem Aufbau neben Kohlenstoff und Sauerstoff auch Wasserstoff. Wir sind uns gewöhnt, anzunehmen, daß das erste Assimilationsprodukt der Kohlensäure ein Kohlehydrat ist. Es ist diese Annahme nicht genügend begründet. Es können ebensogut neben den Zuckerarten auch Verbindungen anderer Körperklassen gebildet werden. Weshalb entsteht nun aus Kohlensäure und Wasser eine optisch aktive, ganz spezifisch aufgebaute Substanz? Wir können eine bestimmte Antwort auf diese Frage gar nicht geben. Wir müssen annehmen, daß diese Erscheinung in letzter Linie im Aufbau des Protoplasmas der chromophyllführenden Zellen begründet ist. Dieses ist selbst asymmetrisch gebaut und kann fortdauernd nur asymmetrisch gebaute Produkte bilden. Wenn wir uns die Frage vorlegen, weshalb nun die Zellen der Magendrüsen stets nur Pepsin oder Salzsäure liefern und die der Pankreasdrüse wiederum ein ganz spezifisches Sekret, so müssen wir antworten, daß auch hier der gesamte Aufbau dieser Zellen den Grund zu ihren ganz eigenartigen Funktionen legt. Jede Körperzelle ist offenbar bestrebt, ihre Zusammensetzung möglichst beizubehalten, denn deren Konstanz sichert ihr eine einheitliche Funktion und einen einheitlichen Ablauf ihrer Stoffwechselvorgänge. Die ganze Organisation des tierischen Körpers ist darauf eingerichtet, den Zellen ihren spezifischen Aufbau zu erhalten. Es geht dies schon aus unseren Betrachtungen über das Wesen der Verdauung klar hervor. Wir zweifeln nicht daran, daß jede einzelne Körperzelle beständig gewisse Sekrete bildet und sich mit diesen an den gesamten Stoffwechselprozessen beteiligt. Nun wird den Zellen normalerweise durch das Blut stets dieselbe Nahrung zugeführt. Passiert den Darm ein Fremdstoff, dann treten im gesamten Organismus mannigfache Hilfsmittel in Aktion, um diesen so rasch als möglich unschädlich zu machen. Vor allem garantiert die Leber eine konstante Zusammensetzung des Blutes. Sie fängt Stoffe ab, kuppelt sie mit anderen Produkten usw. Reicht ihre Funktion nicht aus, so treten andere Organe helfend in die Lücke und schließlich beginnen die verschiedensten Drüsen durch vermehrte Sekretion an der Ausscheidung körperfremder Stoffe sich zu beteiligen. Unter normalen Umständen bildet der tierische Organismus ein abgeschlossenes Ganzes. Es kann nichts in seinen Zellstoffwechsel eindringen, was nicht hineingehört, und deshalb geht der gesamte Stoffwechsel seinen bestimmten, festen Gang. Ganz anders verhält sich die Sache, wenn den Zellen Stoffe zugeführt werden, welche ihrer ganzen Organisation eine ganz andere Richtung geben können. Beständig finden sich in unserem Körper Zellen, die eben in der Auflösung ihres Bestandes begriffen sind, und andere, welche bald da und bald dort einen Baustein erneuern oder sich von Grund aus neu aufbauen. Die Körperzellen sind durch Generationen hindurch an ein bestimmtes Nahrungsmaterial gewöhnt und ergänzen ihren Bestand aus Stoffen, die

natürlich in das gesamte Gefüge hineinpassen müssen. Nun führt ihnen das Blut bei einer Infektion Stoffe zu, welche offenbar den normalen Nahrungsstoffen recht nahestehen. Es wird uns diese Annahme wahrscheinlicher, wenn wir darauf hinweisen, daß wir uns wohl vorstellen können, daß bei der Herstellung der Bausteine zum Aufbau einer Zelle gewiß nicht nur diese selbst oder Nachbarzellen tätig sind, sondern daß beständig ein inniger Austausch von Stoffwechselprodukten zwischen den einzelnen Zellen stattfindet. Nun sind die Toxine auch weiter nichts als Stoffwechselprodukte von Zellen. Treten diese in das Gefüge einer Körperzelle ein, so wird sofort die ganze Funktion dieser Zelle verändert. Sie wird nach wie vor an die Körpersäfte Stoffe abgeben, diese müssen jedoch einen ganz anderen Bau besitzen als die ursprünglichen, denn in letzter Linie bedingt die ganze Konstitution der Zelle ihre Funktion. Wir können uns wohl vorstellen, daß, wenn ein einziger Baustein verändert wird, nun die ganzen chemischen Vorgänge in anderer Richtung verlaufen. Ist die Zelle nicht schwer geschädigt, so wird sie weiter funktionieren. Selbstverständlich wird auch die weitere Stoffaufnahme nun den eingetretenen veränderten Verhältnissen entsprechend eine andere sein und so wird die Eigenart dieser Zellen mehr und mehr zum Ausdruck kommen. Unter den Tausenden von Körperzellen brauchen ja nur einzelne und vielleicht gerade die, die im Umbau begriffen waren, diesen abweichenden Bau zu zeigen. Wir wissen ja, daß bei rein chemischen Prozessen die geringste Abweichung in den Bedingungen einen ganz anderen Verlauf einer bestimmten Reaktion zur Folge haben kann. Wie viel mehr muß ein auch nur in den feinsten Details bemerkbarer, von der Norm abweichender Zellaufbau, fortdauernd eine Änderung in der Art der erzeugten Stoffwechselprodukte zur Folge haben! Wir wollen mit diesen Ausführungen die ganze Vorstellung *Ehrlichs* über die Antitoxinbildung noch enger an die Stoffwechselvorgänge angliedern und vor allen Dingen damit verhüten, daß die Produktion der Seitenketten als etwas der Zelle fast Fremdartiges aufgefaßt wird. Die verschiedenartigen Toxine sind recht verschieden gebaut, und es kann uns deshalb nicht befremden, daß die Zellen verschiedener Gewebe in ganz verschiedenem Maße diese Toxine aufnehmen, und z. B. die Zellen des Nervengewebes besonders geeignet sind, um Tetanusgift zu binden. Gerade dieses Toxin zeigt sehr deutlich, daß *Ehrlich* mit seiner Vorstellung der Toxinbildung durch Zellen recht hat. *Wassermann* und *Takaki* [1]) führten folgenden Versuch aus. Sie zerrieben das Rückenmark und Gehirn normaler Meerschweinchen mit physiologischer Kochsalzlösung. In diese Emulsion brachten sie nun die einfach, doppelt, dreifach und zehnfach tödliche Dosis von Tetanusgiftlösung und injizierten dieses Gemisch Mäusen subkutan. Sie gingen nicht zugrunde. Es ist bemerkenswert, daß diese antitoxische Wirkung für das Tetanusgift einzig und allein dem Nervengewebe zukommt und keinem anderen Gewebe. Es

[1]) *A. Wassermann* und *T. Takaki:* Über tetanos-antitoxische Eigenschaften des normalen Zentralnervensystems. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 1. S. 5. 1898.

ließ sich ferner zeigen, daß die Gehirn- und Rückenmarksemulsion auch dann antitoxisch wirkte, wenn sie zuerst für sich den Mäusen subkutan injiziert wurde und dann die mehrfach tödliche Dosis von Tetanusgift zur Anwendung kam. Andrerseits ließ sich die Giftwirkung dieses Toxins herabmindern, wenn die genannten Emulsionen nachträglich in den Körper eingeführt wurden. Es ist wohl möglich, daß es einst gelingen wird, die Gruppe, die das Tetanustoxin bindet, zu fassen und ihre Konstitution aufzuklären. Daß es sich nicht etwa um Substanzen handelt, die den Zellen gar nicht angehören, sondern in der Zwischenflüssigkeit sich finden, beweist der Umstand, daß das Filtrat zentrifugierter Emulsionen von Nervengewebe wirkungslos war. Von großer Bedeutung ist der Befund, daß das Antitoxin des Gehirns durch Kochen zerstört wird und der Emulsion aus Rückenmark oder Gehirn die schützende Wirkung durch Aufkochen entzogen werden kann. Schließlich hat *Blumenthal*[1]) die Tetanusgiftbindung durch die Gehirnsubstanz dadurch bewiesen, daß er das leicht filtrierbare Tetanusgift zu Nervensubstanz zusetzte und nun filtrierte. Das Filtrat enthielt kein Toxin. Man hätte daran denken können, daß die Nervenpartikelchen das Toxin rein mechanisch niedergerissen hätten. Auch diese Annahme wird durch die Tatsache widerlegt, daß das Tetanustoxin-Nervensubstanzgemisch nicht mehr toxisch wirkt. Schließlich konnte *Blumenthal* noch zeigen, daß die schützende Wirkung der Gehirn- und Rückenmarkssubstanz um so geringer wird, je mehr Toxin dem betreffenden Tiere, von dem diese Organe stammen, zu Lebzeiten zugeführt wurde. Die Erklärung dieser Erscheinung liegt auf der Hand. Die Gehirnsubstanz kann natürlich nicht unermeßliche Toxinmengen binden. Es hängt dies von der Zahl der vorhandenen Gruppen ab, die zum Tetanustoxin eine Affinität besitzen. Ist ein Teil derselben schon besetzt, so wird dieses Gewebe nun nur mehr einen Bruchteil der gesamten Toxinmenge, die es überhaupt zu binden vermag, verankern können. Wir wollen noch hervorheben, daß man die Antitoxinmenge einer bestimmten Menge von Nervensubstanz geradezu quantitativ durch Feststellung des Punktes, in dem Toxin ungebunden bleibt, feststellen kann.

Wir wollen an dieser Stelle nicht weiter auf die Toxine und die Entstehung der Antitoxine eingehen und den Ausbau der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie nach dieser Richtung nicht weiter verfolgen. Uns genügt es, an dieser Stelle kurz die ganze Forschung skizziert und vor allem dargelegt zu haben, wie eng sie sich an physiologische Vorstellungen anlehnt. Wir wollen hingegen die Erfolge der *Ehrlich*schen Forschung an einem Beispiel noch kurz beleuchten, das unserem Gebiete näher steht. Wir meinen die Hämolyse.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß die Sera vieler Blutarten die Fähigkeit haben, die roten Blutkörperchen anderer Tierspezies aufzulösen. Dieser Umstand ist die Ursache der traurigen Erfahrungen, die der Bluttransfusion

[1]) *F. Blumenthal:* Über die Veränderungen des Tetanusgiftes im Tierkörper und seine Beziehungen zum Antitoxin. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 12. S. 185. 1898.

bei Menschen zugrunde liegen. Lange Zeit begnügte man sich mit der Feststellung des Eintritts der Hämolyse. Erst in neuerer Zeit ist man auf das Wesen dieses Vorganges näher eingegangen. Zunächst stellten *Belfanti* und *Carbone*[1]) fest, daß das Serum von Pferden, denen rote Blutkörperchen von Kaninchen injiziert worden waren, viel giftiger auf Kaninchen wirkte, als das normale Serum. *Bordet*[2]), dem wir einen großen Teil des Ausbaues der Hämolysinlehre verdanken, gelang dann der Nachweis, daß das Serum von Meerschweinchen, denen mehrmals 3—5 cm^3 defibriniertes Kaninchenblut intraperitoneal injiziert worden war, im Reagenzglas die roten Blutkörperchen des Kaninchens rasch auflöste, während das Serum des normalen Meerschweinchens diese Eigenschaft nicht oder doch kaum zeigt. Auch hier handelt es sich wieder um ganz spezifische Wirkungen und im Grunde genommen liegt auch hier eine Bildung von Antikörpern vor. Dieser Befund ist deshalb noch von ganz besonderem Interesse, weil er zeigt, daß auch Zellen, denen wir im allgemeinen keine toxischen Eigenschaften zuzuschreiben gewohnt sind, ganz ähnliche Wirkungen entfalten können, wie z. B. die Bakterien. Auffallend ist diese Erscheinung nicht. Sie zeigt uns nur, daß eben jede Tierart ihre besonders aufgebauten Zellen und somit auch ihren ganz spezifischen Zellstoffwechsel hat.

Wir müssen uns zunächst die Frage vorlegen, wie der Blutaustritt aus den Blutkörperchen unter der Wirkung des angewandten Serums zu erklären ist. Um Schwankungen der osmotischen Druckverhältnisse kann es sich nicht handeln, denn einmal wirkt schon ein Bruchteil eines Milligrammes von Serum, und auch die spezifische Wirkung spricht entschieden gegen eine solche Annahme. Es kann sich nach allen unseren Kenntnissen nur um eine Giftwirkung auf die roten Blutkörperchen selbst handeln. Wir wollen nun verfolgen, inwiefern es gelungen ist, auf Grund der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie Licht in die interessanten Vorgänge, die der Hämolyse zugrunde liegen, zu bringen. Es gelang zunächst *Bordet* nachzuweisen, daß das hämolytisch wirkende Serum seinen Einfluß verliert, wenn es auf 55° erwärmt wird. Man bezeichnet dieses Serum als inaktiviertes Serum. Wir wollen unseren weiteren Betrachtungen ein typisches Beispiel zugrunde legen, um Mißverständnissen vorzubeugen. Es sei ein Meerschweinchen mit Kaninchenblut vorbehandelt. Wird Serum dieses Tieres in einem Reagenzglas zu einer undurchsichtigen Suspension von roten Blutkörperchen vom Kaninchen in einer isotonischen Kochsalzlösung zugetropft, so tritt

[1]) *S. Belfanti* und *P. Carbone:* Produzione di sostanze toxiche nel sero di animali inoculati con sangue eterogene. Giorn. della R. Accad. di med. di Torino. 1898.

[2]) *J. Bordet:* Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectés de sang défibriné. Ann. de l'inst. Pasteur. **12**. 688. 1898. — Agglutination et dissolution des globules rouges. Ebenda. **13**. 273. 1899. Vgl. ferner: Ebenda. **14**. 257. 1900; **15**. 303. 1901. — Vgl. auch *v. Dungern:* Globulizide Wirkungen des tierischen Organismus. Münchener med. Wochenschr. Nr. 13 und 14. S. 405 und 449. 1899. — *K. Landsteiner:* Zur Kenntnis der spezifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera. Zentralblatt f. Bakteriol. **25**. 1899. — *P. Ehrlich* und *J. Morgenroth:* Zur Theorie der Lysinwirkung. I. Über Hämolysine. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 1 und 22. 1899; Nr. 21 u. 31. 1900. 251, 569, 598. 1901. Vgl. auch *P. Ehrlich* und *H. Sachs:* Ebenda. Nr. 14. 297. 1902.

in kurzer Zeit eine Auflösung der Blutkörperchen ein. Die Lösung wird durchsichtig und klar rot. Wird genau derselbe Versuch mit inaktiviertem Serum wiederholt, so bleiben die roten Blutkörperchen erhalten. Fügt man zu einer dritten Probe der Blutkörperchensuspension Serum eines normalen Meerschweinchens, so tritt gleichfalls keine Hämolyse ein. Wohl ist sie auszulösen, wenn zu dem inaktivierten Serum normales Serum vom normalen Meerschweinchen zugesetzt und diese Mischung zur Blutkörperchensuspension gebracht wird. Mit diesem Befunde war bewiesen, daß zum Zustandekommen der Hämolyse mindestens zwei Substanzen notwendig sind. Die eine findet sich außer im Immunserum auch im normalen Serum vorgebildet, und die andere wird vom immunisierten, d. h. in diesem Falle mit Blut von Kaninchen vorbehandelten Meerschweinchen, erst geliefert. Beide Substanzen unterscheiden sich vor allem durch ihre verschiedene Empfindlichkeit gegen Erwärmung. Die im normalen Serum vorhandene ist thermolabil, die andere thermostabil. Sie sind beide mit besonderen Namen belegt worden. Wir wählen aus der großen Zahl von Bezeichnungen für die thermostabile Substanz den Namen Ambozeptor und für die thermolabile den Namen Komplement.

Hier an dieser Stelle setzten *Ehrlichs* Forschungen ein. Ihn interessierte vor allem die Frage, weshalb die einzelnen Sera so spezifisch wirken, und in welche Beziehungen Ambozeptor und Komplement zu den roten Blutkörperchen und unter sich treten. Der Einfachheit halber bezeichnen wir die beiden Komponenten Ambozeptor und Komplement, die gemeinsam die Hämolyse auslösen, als Hämolysin. Dieses muß, da es so außerordentlich spezifisch wirkt, nach Analogie mit den Toxinen eine ganz besondere Affinität zu irgend einem Bestandteil der roten Blutkörperchen haben. Einen Beweis nach dieser Richtung erbrachten die Versuche von *Ehrlich* und *Morgenroth*. Sie injizierten einer Ziege Hammelblut. Das Serum dieses Tieres löste Hammelblutkörperchen glatt auf. Beim Erhitzen auf 55° verlor dieses Serum die genannte Eigenschaft. Es waren die Komplemente zerstört worden. Die Ambozeptoren mußten noch vorhanden sein, denn diese sind ja thermostabil für diese Temperatur. Nun fügten die genannten Forscher Hammelblutkörperchen hinzu, die sie nach einer halben Stunde abzentrifugierten. Dem so erhaltenen Serum setzten sie nun von neuem Hammelblutkörperchen zu und zugleich etwas frisches normales Serum. Es trat keine Hämolyse ein. Wurde jedoch der vorherige Zusatz von Hammelblutkörperchen unterlassen und direkt zu dem inaktivierten Serum normales hinzugefügt, dann trat die Lösung der roten Blutkörperchen auf. Aus diesem Versuche folgt, daß die Hammelblutkörperchen aus dem inaktivierten Serum einen Komponenten des Hämolysins, und zwar die Ambozeptoren, entfernt haben. Daß diese Anschauung richtig ist, geht daraus hervor, daß die im oben genannten Versuche abzentrifugierten Blutkörperchen sich auf Zusatz von normalem Serum in einer Aufschwemmung in 0·85% Kochsalzlösung sofort lösten. Es sei noch erwähnt, daß das normale Ziegenblutserum normale Hammelblutkörperchen nicht angreift.

Damit war die eine Phase der Hämolyse klargelegt. Es treten zunächst die im Immunserum vorhandenen Ambozeptoren mit den roten Blutkörperchen derjenigen Blutart, auf die sie eingestellt sind, in Verbindung. Keine andere Blutart war imstande, die Ambozeptoren, die auf Hammelblutkörperchen so glatt reagierten, zu binden. Wir können schon aus diesem Grunde nicht annehmen, daß eine bloße Absorption der Ambozeptoren durch die roten Blutkörperchen vorliegt. Es lassen sich die einmal verankerten Ambozeptoren nicht mehr auswaschen, auch läßt sich die Bindungsfähigkeit der roten Blutkörperchen für diese bestimmen. Es zeigte sich, daß die einzelnen Blutkörperchen eine recht verschiedene Zahl von Ambozeptoren aufnehmen können.

Wir müssen uns jetzt die Frage vorlegen, in welcher Weise das Komplement in Beziehung zum hämolytischen Vorgang tritt. Zunächst bewiesen *Ehrlich* und *Morgenroth*, daß die normalen roten Blutkörperchen keine Komplemente binden. Am einfachsten ist die Vorstellung, daß der Ambozeptor mindestens zwei verschiedene Gruppen mit verschiedenem Bau besitzt. Die eine verankert sich mit der Blutzelle und die andere bindet sich mit dem Komplement. Dieses selbst leitet die Auflösung des roten Blutkörperchens eigentlich ein. Es selbst vermag jedoch diese nicht anzugreifen. Es fehlt ihm der zu den Gruppen des roten Blutkörperchens passende Aufbau. Erst durch Vermittlung des Ambozeptors vermag das Komplement einen Einfluß auf die Erythrozyten zu gewinnen. Wie wir seinen Einfluß aufzufassen haben, ist noch unklar, es ist möglich, daß eine fermentartige Wirkung vorliegt. Wir wollen auch erwähnen, daß das Hämolysin in Analogie mit den Toxinen gesetzt worden ist. Es stellt gewissermaßen ein zusammengesetztes Toxin dar. Dessen haptophorer Gruppe entspricht der Ambozeptor und der toxophoren das Komplement. Dieser Vergleich gewinnt an Berechtigung, wenn wir hinzufügen, daß es gelungen ist, gegen Hämolysine Antikörper zu erzeugen. Ganz analog wie diese Hämolysine verhalten sich gewisse Gifte des Tier- und Pflanzenreiches.[1]) Wir erwähnen nur die Schlangengifte, das Kreuzspinnengift (Arachnolysin) und das Krötengift (Phrynolysin). Es ist auch gelungen, aus Bakterienkulturen hämolytisch wirkende Gifte zu gewinnen. Wir nennen das Staphylolysin aus Staphylokokkenkulturen und das Tetanolysin.

Wir wollen an dieser Stelle an eine Beobachtung erinnern, die wir bereits eingehender besprochen haben.[2]) Eine der verschiedenartigen toxischen Wirkungen des Schlangengiftes ist seine hämolytische. Setzt man

[1]) Vgl. *S. Flexner* und *H. Noguchi:* Snake venom in relation to Haemolysis, Bacteriolysis and Toxicity. Journal of experim. Medicine. **6**. Nr. 3. 1902. — *H. Sachs:* Zur Kenntnis des Kreuzspinnengiftes. *Hofmeisters* Beiträge. 2. 125. 1902. — *Fr. Pröscher:* Zur Kenntnis des Krötengiftes. Ebenda. 1. 575. 1901. — *R. Kraus* und *P. Clairmont:* Über Hämolysine und Antihämolysine. Wiener klin. Wochenschr. Nr. 3. 1900 u. Nr. 42. 1016. 1901. — *M. Neisser* und *F. Wechsberg:* Über die Wirkungsart bakterizider Sera. Münchener mediz. Wochenschr. **48**. Nr. 18. 697. 1901 und: Über das Staphylotoxin. Zeitschr. f. Hygiene. **36**. 299. 1901.

[2]) Vgl. Vorlesung VI, S. 125 ff.

zu Blut z. B. Gift der Brillenschlange, so tritt in kurzer Zeit Hämolyse ein. Werden die Blutkörperchen gut gewaschen, d. h. möglichst vollständig von jeder Spur von Serum befreit und nun in 0·85%iger Kochsalzlösung suspendiert, so tritt bei Zusatz von Kobragift keine Hämolyse ein. Es genügt jedoch, etwas Serum oder an dessen Stelle etwas Lecithin zuzufügen, um sofort die Lösung der roten Blutkörperchen herbeizuführen. Es ist naheliegend, das Lecithin als Ambozeptor zu bezeichnen, das dem Kobragift den Angriff auf die Erythrozyten vermittelt. Es ist weiterhin von Interesse, daß Cholesterin das Lecithin in der Entfaltung seiner Wirkung hindern kann. Wir erwähnen diese interessanten Befunde hier nochmals, weil sie vielleicht berufen sind, uns eine Erklärung der Tatsache zu geben, daß keiner Zelle die beiden Verbindungen Cholesterin und Lecithin fehlen.

Wir müssen nun noch eines ganz normalen Vorganges gedenken. Unzweifelhaft gehen beständig rote Blutkörperchen in unserem Organismus zugrunde. Gewiß tritt auch hier zunächst Hämolyse auf. Sie kann durch Änderungen des osmotischen Druckes usw. veranlaßt werden, es ist jedoch wohl möglich, daß auch normalerweise der Zerstörung der Blutkörperchen ein Vorgang zugrunde liegt, der dem eben besprochenen entspricht.

Wir wollen noch erwähnen, daß auch die Präcipitinbildung sich sehr gut auf Grund der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie erklären läßt und mancher Befund erst durch sie ihren richtigen Platz im ganzen komplizierten Vorgange gefunden hat.

Wir wären damit am Ende unserer Betrachtungen angelangt. Wir sind uns wohl bewußt, im Vorliegenden eine Hypothese zur Darstellung gebracht zu haben und verkennen nicht die Gefahr, die in ihrer Verallgemeinerung liegt. Andrerseits sind wir wohl imstande, von Fall zu Fall zu entscheiden, ob wir einen vorliegenden Prozeß in Analogie zu den besprochenen Vorgängen zu setzen haben oder nicht. Es ist klar, daß das Endziel der gesamten Forschung auch auf dem Gebiete der Immunitätslehre niemals mit dem Ausbau einer bestimmten Theorie erreicht ist. Wir befinden uns vorläufig auf einem Gebiet, das der rein chemischen Forschung ebensowenig wie der physikalischen zugänglich ist, denn beide brauchen als Ausgangspunkt, sollen ihre Befunde und die daraus gezogenen Schlußfolgerungen zwingend sein, chemisch reine Substanzen. Solange es uns nicht gelungen sein wird, irgend eines dieser komplizierten Produkte rein darzustellen und seinen chemischen Aufbau aufzuklären, dürfen wir nicht erwarten, einen exakten Einblick in all die komplizierten Vorgänge, die der Wirkung der Toxine und verwandten Substanzen zugrunde liegen, zu erhalten.

Autorenregister.

Die Ziffern bedeuten die Seitenzahlen.

A.

B.

C.

D.

E.

F.

G.

H.

I.

J.

K.

L.

N.

O.

P.

Q.

R.

S.

T.

U.

V.

W.

Y.

Z.

Sachregister.

Die Ziffern bedeuten die Seitenzahlen.

A.

B.

C.

D.

E.

F.

G.

H.

I.

J.

K.

L.

M.

N.

O.

P.

Q.

R.

S.

T.

U.

V.

W.

X.

Z.

Nachträge und Berichtigungen.

S. 44. Zitat [3]) statt *John Herm* lies *John Heron*.

S. 57. Zeile 21 von oben statt *Beyerinck* lies *Beijerink*, ebenso in der Fußnote.

S. 153. Zeile 5 von oben statt an das Vorkommen lies **auf** das Vorkommen.

S. 189. Legumin, Glutaminsäure: statt 6·3 zu setzen 16·3%.

S. 424. Zeile 1 von unten ergänze „erwägen u. a. folgende Strukturformel“ für den salzsauren Ester des Hämatins.

S. 425. Der Formel des salzsauren Esters des Hämatins, des Hämins, ist links oben ein C-Atom einzufügen:

```
          ⁄CH₂
HC — C⁄

HC    C
  \  /
   NH
```

S. 608. Zeile 13 von oben: statt nach den Darm lies nach **dem** Darm.

S. 641 ist nachzutragen, daß dem Adrenalin nach ***E. Friedmann*** (Die Konstitution des Adrenalins. *Hofmeisters* Beiträge. 8. S. 94 (118). 1906) folgende Konstitutionsformel zukommt:

```
OH /\  · CH(OH).CH₂.NH.CH₃.
OH |  |
   \/
```

Druck von Gottlieb Gistel & Cie., Wien, III., Münzgasse 6.

